

IQWiG-Berichte – Nr. 203

Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-35
Version: 1.0
Stand: 23.12.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.09.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-35

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Uwe Wollina, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden

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:

- Natalia Wolfram
- Gertrud Egger
- Mandy Kromp
- Ulrike Lampert
- Stefan K. Lhachimi
- Regine Potthast
- Frank Sandmann
- Christoph Schürmann
- Wiebke Sieben
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dabrafenib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Dabrafenib, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	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	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	31
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	32
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	32
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	34
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	34
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.2 Studienpool	41
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	43
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	44
2.7.2.4.3 Ergebnisse	46

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	54
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	55
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	55
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	56
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	57
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	57
3	Kosten der Therapie	66
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	66
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	66
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	66
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	66
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	68
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	68
3.2.1	Behandlungsdauer	68
3.2.2	Verbrauch	69
3.2.3	Kosten.....	69
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	69
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69
3.2.6	Versorgungsanteile	70
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	70
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	71

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	71
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	71
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	72
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
6	Literatur	77
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen	82
	Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	84
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin.....	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	17
Tabelle 9: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin.....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	20
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin.....	23
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib vs. Dacarbazin	28
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin	31
Tabelle 14: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib	32
Tabelle 15: Charakterisierung der Studien zur Validierung des progressionfreien Überlebens als Surrogat fürs Gesamtüberleben	60
Tabelle 16: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib	72
Tabelle 17: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	73
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	73
Tabelle 19: Nebenwirkungen, naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin	82

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Effektschätzer aus Studien mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) (schwarz) und ohne gezielte Therapie (für diese Signalkaskade) (weiß).	64
Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Dabrafenib vs. Dacarbazin (Studie BREAK-3) – 1. Datenschnitt (19.12.2011).....	84
Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Dabrafenib vs. Dacarbazin (Studie BREAK-3) – 3. Datenschnitt (18.12.2012).....	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DDD	defined daily dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAPK	mitogen-activated protein kinase (mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-effect model repeated measure (gemischtes Modell mit Meßwiederholungen)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	MedDRA – Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)

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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2013 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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ 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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (BREAK-3). Hierbei handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie von Dabrafenib. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert.

Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Therapie mit der Studienmedikation. Für die Patienten im Dacarbazinarm bestand danach die Option eines Wechsels auf eine Behandlung mit Dabrafenib (Cross-over-Phase). Patienten im Dabrafenibarm und diejenigen Patienten im Dacarbazinarm, die nicht in die Cross-over-Phase wechselten, konnten andere Behandlungen des Melanoms erhalten. Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Therapiewechsel beziehungsweise Cross-over in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Im weiteren Verlauf der Studie wurde durch ein Amendment zum Protokoll ermöglicht, dass Patienten im Dabrafenibarm nach einem radiologisch bestimmten Progress mit Dabrafenib weiterbehandelt werden konnten, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil von der Weiterbehandlung für die Patienten möglich war (Amendment 5 vom 14.11.2011). Eine Begründung für dieses Amendment geht aus den Unterlagen zur Studie nicht hervor. Gemäß dem Amendment 6 (20.04.2012) konnten Patienten im Dacarbazinarm nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor der Krankheitsprogression auf die Therapie mit

Dabrafenib wechseln. Als Begründung für dieses Vorgehen wird angegeben, dass die präspezifizierte primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) einen Vorteil von Dabrafenib gezeigt hat.

Das Verzerrungspotenzial der Studie BREAK-3 wurde auf Studienebene als hoch bewertet. Dies beruht zu einem bedeutenden Teil darauf, dass von Studienbeginn an für Patienten des Dacarbazarms die Möglichkeit bestand, nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln. Das Cross-over kann dabei einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte haben. Hieraus folgend wurden für die Studie BREAK-3 auch alle betrachteten Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU bezieht in die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben unter anderem die Erkenntnisse der von ihm durchgeführten Untersuchung zur Validierung des Endpunkts PFS als Surrogat für Gesamtüberleben ein. Die vom pU vorgelegten Unterlagen weisen die Validität des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben allerdings nicht nach. Zum einen fehlt eine spezifische Betrachtung der Studien mit gezielter Therapie oder eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Therapiearten auf die Ergebnisse der Validierung. Zum anderen bleibt bei der Verwendung des vom pU gewählten einfachen linearen Modells die Variabilität der zugehörigen Schätzwerte bei der Modellierung des Zusammenhangs der Effekte von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben unberücksichtigt.

Würde der vom pU gewählte Validierungsansatz auf die Teilmenge der Studien mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) eingeschränkt, dann lässt sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben vorhersagen, wenn man von PFS größer als 0,48 (Hazard Ratio [HR], entsprechend eines surrogat threshold effects) ausgeht (eigene Berechnung). Selbst bei Verwendung des ungeeigneten Ansatzes der einfachen linearen Regression kann daher aus dem in der BREAK-3-Studie ermitteltem Effekt für das PFS (0,35 [0,20; 0,61]) nicht abgeleitet werden, dass Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens hat.

Insgesamt ist PFS auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert.

Morbidität (Symptomatik)

Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gruppenvergleich der

stetigen Daten zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Für alle anderen Symptomsubskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.

Eine Beurteilung der Effektgröße zur Subskala Übelkeit und Erbrechen auf Basis von Hedges' g zeigt, dass ein irrelevanter Effekt für Übelkeit und Erbrechen nicht auszuschließen ist, da das 95 % - Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ liegt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

(krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 und generisches Instrument EQ-5D)

Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionsskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem generischen Instrument EQ-5D lagen keine auswertbaren Ergebnisse vor.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Der pU legt die Ergebnisse zu Nebenwirkungen auf Basis der naiven Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) vor. Diese Ergebnisse stellen allerdings aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 4,9 Monate im Dabrafenibarm und 2,8 Monate im Dacarbazinarm) keine adäquate Auswertung dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer können in der Dabrafenib-Gruppe mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als in der Vergleichsgruppe. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib vor.

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Inzidenzdichte auf Basis eigener Berechnungen herangezogen, jedoch nur im Falle seltener Ereignisse. Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichtverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten nur eine qualitative Interpretation möglich.

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren Ergebnisse verfügbar, auf deren Basis eigene Berechnung des Inzidenz dichtverhältnisses möglich war. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin.

Bei der Betrachtung der häufigen Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin auf der Ebene der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung ist davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für die unerwünschten Ereignisse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Ergebnisse zu weiteren

Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben für Dabrafenib positive Effekte (jeweils Anhaltspunkt) für die qualitativ bewertete Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beträchtlich und für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht quantifizierbar.

Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.

Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin in der Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten abgeleitet werden kann.

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Er stellt allerdings zusätzlich die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zu einem weiteren Wirkstoff aus der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib) dar, da er diese als einen neuen Standard für das zu bewertende Anwendungsgebiet ansieht und die Darstellung des Vergleichs für eine umfassende Nutzenbewertung von Dabrafenib als notwendig erachtet. Dieser Ausweitung der Fragestellung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Quellen des pU im Dossier:
 - Studienliste zu Dabrafenib (bis zum 15.07.2013 abgeschlossene Studien)
 - Suche in Studienregistern zu Dabrafenib (letzte Suche am 15.07.2013)
- Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:
 - Suche in Studienregistern zu Dabrafenib (letzte Suche am 02.10.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der Tabelle 2 aufgeführte Studie BREAK-3 (BRF113683) eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BREAK-3 (BRF113683)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der pU legt im Dossier zusätzlich Daten zu 2 weiteren Untersuchungen vor. Es handelt sich dabei zum einen um einen indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib, einem weiteren Wirkstoff aus der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren. Zum anderen präsentiert der pU Ergebnisse aus der einarmigen Phase II-Kohortenstudie BREAK-MB bei Patienten mit Hirnmetastasen. Beide Studien stellt der pU ergänzend als zusätzliche Evidenz für Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, zieht sie jedoch nicht primär zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) heran.

Diese Untersuchungen werden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da sie nicht dazu geeignet sind, einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu bewerten (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BREAK-3 (BRF113683)	RCT, Phase III, offen, 3:1 randomisiert, multizentrisch, Cross-over ^b	- erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch gesichertem fortgeschrittenem (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation - ECOG-Performance-Status 0-1 - keine Vorbehandlung für fortgeschrittenes / metastasiertes Melanom mit Krebstherapien (außer IL-2), vorangegangene chirurgische Eingriffe und Radiotherapie waren erlaubt	Dabrafenib (N = 187) Dacarbazin (N = 63)	- keine zeitlich definierte Studiendauer - Rekrutierung abgeschlossen - primäre Analyse beim Auftreten von 102 PFS-Ereignissen und dem Einschluss von allen Patienten. Datenauswertung der primären Analyse: 19.12.2011 - weitere Datenauswertungen zum 25.06.2012 und 18.12.2012 - Nachbeobachtung aller randomisierten Patienten und eine finale Analyse, wenn 70 % der Patienten verstorben oder lost-to-follow-up sind	70 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Russische Föderation, Spanien, Ungarn, USA 12/2010 – 09/2011 (Zeitraum der Randomisierung)	primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben. sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Das Cross-over erlaubte Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm mit bestätigter radiologischer Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln. Im weiteren Verlauf der Studie wurde durch ein Amendment zum Protokoll ermöglicht, dass Patienten im Dabrafenibarm nach einem radiologisch bestimmten Progress mit Dabrafenib weiterbehandelt werden konnten, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil von der Weiterbehandlung für die Patienten möglich war (Amendment 5 vom 14.11.2011). Laut Amendment 6 (20.04.2012) konnten Patienten im Dacarbazinarm nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor der Krankheitsprogression auf die Therapie mit Dabrafenib wechseln. BRAF: Gen „Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B“; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IL-2: Interleukin-2; N: Anzahl randomisierter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Dabrafenib	Dacarbazin	Begleitmedikation
BREAK-3 (BRF113683)	150 mg 2-mal täglich oral alle 12 Stunden Behandlung geplant bis zur Krankheitsprogression, Tod, Abbruch oder intolerabler Toxizität	1 000 mg/m ² i. v. alle 3 Wochen	Während der Studie konnten die Patienten Begleittherapien (supportive care) inklusive Antibiotika, Antiemetika, Mittel gegen Durchfall und Schmerzmittel erhalten Andere Krebstherapien waren nicht erlaubt
i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie BREAK-3 ist eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die in der Studie betrachteten Krankheitsstadien entsprechen vollständig den Angaben in der Fachinformation von Dabrafenib (nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom) [3].

Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollten die Patienten nicht mit Krebsmedikamenten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms (außer Interleukin-2) vorbehandelt sein. Patienten mit okulärem Melanom oder primärem Melanom der Schleimhäute sowie mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin zugeteilt. Insgesamt wurden 250 Patienten randomisiert (187 Patienten in den Dabrafenibarm und 63 Patienten in den Dacarbazinarm).

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe – Dabrafenib oder Dacarbazin – wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [3-5]. Dabrafenib wurde in einer Dosierung von 150 mg 2-mal täglich verabreicht. Die Behandlung von Dacarbazin bestand aus der intravenösen Gabe von Dacarbazin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus. Zusätzlich zur Studienmedikation konnten die Patienten beider Behandlungsarme unterstützende Begleitmedikationen (supportive care) erhalten.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie BREAK-3 das PFS erhoben. Beim Auftreten einer Progression (also nach Eintreten des Ereignisses des primären Endpunkts) beendeten die Patienten die Therapie mit der Studienmedikation (randomisierte Behandlungsphase). Für die Patienten im Dacarbazinarm bestand danach die Option eines Wechsels auf eine Behandlung mit Dabrafenib (Cross-over-Phase). Patienten im Dabrafenibarm und diejenigen Patienten im

Dacarbazinarm, die nicht in die Cross-over-Phase wechselten, konnten andere Behandlungen des Melanoms erhalten. Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Therapiewechsel beziehungsweise Cross-over in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Im weiteren Verlauf der Studie wurde durch ein Amendment zum Protokoll ermöglicht, dass Patienten im Dabrafenibarm nach einem radiologisch bestimmten Progress mit Dabrafenib weiterbehandelt werden konnten, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil von der Weiterbehandlung für die Patienten möglich war (Amendment 5 vom 14.11.2011). Eine Begründung für dieses Amendment geht aus den Unterlagen zur Studie nicht hervor. Gemäß dem Amendment 6 (20.04.2012) konnten Patienten im Dacarbazinarm nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor der Krankheitsprogression auf die Therapie mit Dabrafenib wechseln. Als Begründung für dieses Vorgehen wird angegeben, dass die präspezifizierte primäre Analyse des PFS einen Vorteil von Dabrafenib gezeigt hat. Es ist unklar, wie viele Patienten im Dabrafenibarm ihre Behandlung mit Dabrafenib fortsetzten und wie viele Patienten im Dacarbazinarm vor der Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Dabrafenib umgestellt wurden.

Die Beobachtung der Patienten in der Studie war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Analyse des primären Endpunkts PFS war geplant für den Zeitpunkt, an dem 102 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten oder verstorben waren. Dieser primäre Datenschnitt erfolgte für alle Endpunkte am 19.12.2011 (nachfolgend 1. Datenschnitt genannt). Zu diesem Zeitpunkt waren ca. 17 % der Todesfälle eingetreten, die für die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen sind (die finale Auswertung des Gesamtüberlebens sollte erfolgen, wenn 70 % der eingeschlossenen Patienten verstorben oder lost-to-follow-up waren). Dabei nahmen zum 1. Datenschnitt bereits 28 Patienten des Dacarbazarms (44%) die Cross-over-Option in Anspruch.

Auf Aufforderung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden im Laufe des Zulassungsverfahrens zusätzlich die Auswertungen weiterer Folgebeobachtungen durchgeführt. Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als 2. Datenschnitt (25.06.2012) und 3. Datenschnitt (18.12.2012) bezeichnet.

Sofern ausreichende Daten vorhanden waren, wurden alle 3 Datenschnitte für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie Charakteristika Kategorie	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
Studie BREAK-3 (BRF113683)		
Alter [Jahre], MW (SD)	53,5 (13,8)	51,6 (14,2)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	41 / 59
ECOG-Status ^a , n (%)		
0	124 (66)	44 (70)
1	62 (33)	16 (25)
unbekannt	1 (< 1)	3 (5)
Tumorstadium ^{a,b,c} , n (%)		
III	7 (4)	4 (6)
IV	180 (96)	59 (94)
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen ^{a,c} , n (%)		
nicht resezierbares Stadium III ^d	6 (3)	1 (2)
M1a	23 (12)	10 (16)
M1b	34 (18)	12 (19)
M1c	124 (66)	40 (63)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
< 3	94 (50)	35 (56)
≥ 3	93 (50)	28 (44)
Art der Erkrankung ^a , n (%)		
nicht viszeral	50 (27)	20 (32)
viszeral	22 (12)	8 (13)
viszeral und nicht viszeral	115 (61)	35 (56)
LDH-Spiegel ^a erhöht, n (%)	67 (36)	19 (30)
Therapieabbrucher ^e (Datenschnitt 19.12.2011), n (%)	80 (43)	46 (73)
a: Bei der Beschreibung der Charakteristika der Studienpopulation wurden in den Studiendokumenten unterschiedliche Zeitpunkte der Beurteilung der Charakteristika (bei Studienbeginn oder bei Screening) verwendet. Auf die Darstellung des Zeitpunktes wurde verzichtet, da sich daraus keine inhaltlichen Unterschiede ergeben. b: Stadieneinteilung des Melanoms des American Joint Committee on Cancer (AJCC) c: In den Studienunterlagen wird auf Diskrepanzen zwischen den berichteten Angaben zum Krankheitsstadium (Stadieneinteilung des AJCC) und zur Klassifikation der Fernmetastasen hingewiesen. Diese sind allerdings für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bedeutsam. d: entspricht der Klassifikation der Fernmetastasen M0 (keine Fernmetastasen) e: Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung genannt (Dabrafenib 35 %, Dacarbazin 68 %). Als weitere Gründe wurden Nebenwirkungen, Therapieabbruch nach Ermessen des Prüfarztes und Entscheidung des Patienten berichtet. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Bezüglich der Charakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Tumorstadium, Ausmaß der Metastasierung, Art der Erkrankung (viszerale bzw. nicht viszerale Metastasierung) sowie Laktatdehydrogenase (LDH)-Status bestanden zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren knapp über 50 Jahre alt, ca. 40 % der Patienten waren Frauen. Die Studienpopulation bestand zu ca. 99 % aus Patienten der kaukasischer / europäischen Abstammung (Daten nicht dargestellt in Tabelle 5). Bei etwa 66 % der eingeschlossenen Patienten war die Erkrankung im am weitesten fortgeschrittenen Metastasierungsstadium M1c. Der Anteil der Therapieabbrecher war im Dacarbazinarm über 1,5-mal so groß wie im Dabrafenibarm. Der am häufigste genannte Grund für den Therapieabbruch war Progression der Erkrankung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BRF113683 (BREAK-3)	unklar ^a	ja	nein	nein	ja	nein ^b	hoch
a: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz in den Studienunterlagen b: hoher Anteil von Patienten im Dacarbazinarm, die nach der Krankheitsprogression in den Dabrafenibarm wechselten (Cross-over-Patienten): 44 % der Patienten zum 1. Datenschnitt 19.12.2011; im Verlauf der weiteren 2 Datenschnitte steigt dieser Anteil an. RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der BREAK-3-Studie wird als hoch eingestuft.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird aufgrund der ungenauen Beschreibung in den Studienunterlagen als unklar bewertet. Dies führt allerdings nicht zur Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch, da die Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Studie adäquat erfolgte.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruht zu einem bedeutenden Teil darauf, dass von Studienbeginn an für Patienten des Dacarbazinarms die Möglichkeit bestand, nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Dabrafenib zu wechseln. Von den Patienten des Dacarbazinarms nahmen dies bereits zum Zeitpunkt der primären Auswertung (1. Datenschnitt) 44 % in Anspruch. Das Cross-over von Patienten des Dacarbazinarms zu

einer Behandlung mit Dabrafenib kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte haben.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet hat.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.5.4 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Symptomatik (gemessen über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und über das generische Instrument EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - häufige unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Insbesondere werden die Endpunkte PFS und Tumoransprechen (Gesamtansprechrate, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da diese Endpunkte ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurden. Auch die Validität einer Surrogateigenschaft beider Endpunkte wurde vom pU nicht hinreichend belegt. Eine ausführliche Begründung zur Auswahl von Endpunkten und zur Bewertung der Argumentation des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten ist Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 zu entnehmen.

Darüber hinaus ordnet der pU das krankheitsspezifische Instrument EORTC QLQ-C30 vollständig unter der gesundheitsbezogener Lebensqualität ein und macht damit keine Aussagen zu Morbidität (Symptomatik). Diesem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt; vielmehr werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 zu Symptomen unter Morbidität gefasst.

Tabelle 7 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben ^{a,b,c}	Morbidität (Symptomatik) ^{a,b,d}	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^{a,b,e}	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D) ^{a,b}	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a	Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE - Grad $\geq 3^a$	Häufige unerwünschte Ereignisse ^{a,f}
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: 1. Datenschnitt 19.12.2011 b: 2. Datenschnitt 25.06.2012 c: 3. Datenschnitt 18.12.2012 d: erfasst über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 e: erfasst über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 f: betrachtet wurden einzelne Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA): "Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes", "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts", "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen", "Erkrankungen des Nervensystems", "gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen", "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems", "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Für die Studie BREAK-3 hat der pU für den Endpunkt Gesamtmortalität und die Schadenendpunkte Daten für den ersten Auswertungszeitpunkt vorgelegt. Für das Gesamtüberleben lagen zusätzlich Ergebnisse nach dem 2. und 3. Datenschnitt vor.

Für die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellte der pU in Modul 4 ausschließlich Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dar, ohne dies zu begründen. Die für die Nutzenbewertung geeigneten Auswertungen zum 1. Datenschnitt (Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 15) lagen in den Studienunterlagen nur sehr rudimentär vor und konnten demzufolge für die Bewertung nicht herangezogen werden. Es ist allerdings anhand der Studienunterlagen nicht davon auszugehen, dass zwischen den Auswertungszeitpunkten relevante Ergebnisunterschiede vorliegen. Zum 1. Datenschnitt waren alle Patienten randomisiert und seit zumindest 15 Wochen in der Beobachtung. Insgesamt sind damit keine neuen Patienten in die Auswertung der Lebensqualität zum 2. Datenschnitt eingegangen. Die

Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden daher als hinreichend valide angesehen. Aufgrund dieser Datenkonstellation wird für die Bewertung alleine auf die Auswertung des 2. Datenschnitts zurückgegriffen.

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Morbidität (Symptomatik) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitspezifisches Instrument) ^d	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3	Häufige unerwünschte Ereignisse ^h
BRF113683 (BREAK-3)	hoch	hoch ^a	hoch ^{a,c}	hoch ^{a,c}	- ^e	- ^f	hoch ^g	- ^f	- ^f
a: aufgrund des hohen Anteils von Patienten im Dacarbazinarm, die nach der Krankheitsprogression in den Dabrafenibarm wechselten (44% der Patienten zum 1. Datenschnitt 19.12.2011; im Verlauf weiterer 2 Datenschnitte steigt dieser Anteil an) b: erfasst über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 c: subjektiver Endpunkt in offener Studie d: erfasst über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 e: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) f: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar (siehe Abschnitte 2.4 und 2.7.2.4.2) g: aufgrund der Unsicherheit der Approximation der Summe der Zeit unter Behandlung für die Summe der Zeit bis zu einem Ereignis bei der Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses (IDR) (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) h: Betrachtet wurden einzelne Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA): "Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes", "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts", "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen", "Erkrankungen des Nervensystems", "gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen", "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems", "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort". CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Für alle Endpunkte, zu denen im Dossier auswertbare Ergebnisse vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials ist der hohe Anteil von Patienten, die aus dem Dacarbazinarm in den Dabrafenibarm wechselten (Cross-over-Patienten). Der Therapiewechsel kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten Endpunkte ausüben.

Für die Endpunkte Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30) führt darüber hinaus das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Gesamtmortalität, die Morbidität (Symptomatik) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30) entspricht insgesamt der Einschätzung des pU (hohes Verzerrungspotenzial).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über das generische Instrument EQ-5D lagen keine bewertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Ebenso entfiel eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Schadenendpunkte mit Ausnahme der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, da vom pU keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden. Entscheidend dafür ist die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Behandlungsphase der Studie wurden bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Ereignisse erhoben: Tod, 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation aufgrund der Krankheitsprogression, Toxizität oder Studienabbruch. Die mediane Behandlungsdauer betrug in den Dabrafenib- und Dacarbazin-Gruppen 4,9 und 2,8 Monate. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer können in der Dabrafenib-Gruppe mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auftreten als in der Vergleichsgruppe. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib vor. Auch der pU weist im Ergebnisteil des Dossiers auf diese mögliche Verzerrung hin, allerdings legt er keine adäquaten Auswertungen vor, die diese Problematik adressieren.

Im Falle seltener Ereignisse wurden eigene Berechnungen der Inzidenzdichte vorgenommen. Dies war lediglich für den Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse möglich. Für seltene Ereignisse kann diese Auswertung als Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis dienen. Das Verzerrungspotenzial wurde für diese Auswertung daher als hoch bewertet.

Die Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen (naiven Proportionen) hängt von der beobachteten Effektrichtung ab. Im Falle eines statistisch signifikanten Vorteils für Dabrafenib hinsichtlich unerwünschter Ereignisse kann jedoch aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Dabrafenib ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Im Falle von statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar,

dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Zeigt die verzerrte Auswertung hingegen einen statistisch signifikanten Nachteil von Dabrafenib, würde ein Effekt zwar eher überschätzt, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der wahre Effekt tatsächlich zum Nachteil von Dabrafenib ausfällt. Insgesamt stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.5.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dabrafenib mit Dacarbazin bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in Anhang B.

Tabelle 9: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert
BRF113683 (BREAK-3)						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
1. Datenschnitt^{b,c}						
19.12.2011	187	n. e. [n. e.; n. e.]	63	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,25; 1,48]	k. A.
2. Datenschnitt^{b,d}						
25.06.2012	187	n. e. [n. e.; n. e.]	63	n. e. [11,3; n. e.]	0,75 [0,44; 1,29]	k. A.
3. Datenschnitt^{b,e}						
18.12.2012	187	18,2 [16,6; n. e.]	63	15,6 [12,7; n. e.]	0,76 [0,48; 1,21]	k. A.
a: Hazard Ratio mittels Pike-Schätzer [6] geschätzt, adjustiert nach Krankheitsstadium beim Screening. b: Zum Zeitpunkt des Therapiewechsels wurden Patienten nicht zensiert. c: Anzahl der Cross-over-Patienten im Dacarbazinarm: n = 28 (44 %) d: Anzahl der Cross-over-Patienten im Dacarbazinarm: n = 35 (56 %) e: Anzahl der Cross-over-Patienten im Dacarbazinarm: n = 36 (57 %) [7] HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 10: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen	Dabrafenib			Dacarbazin			Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N ^a	Werte an Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE)	N ^a	Werte an Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE)	Mittelwert- differenz ^b [95 %-KI]; p-Wert
BRF113683 (BREAK-3)							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^c 2. Datenschnitt 25.06.2012^d							
Müdigkeit	131	27,34 (26,17)	0,83 (1,75)	18	25,19 (24,45)	7,02 (4,54)	–6,19 [–15,79; 3,41]; 0,205
Übelkeit und Erbrechen	132	7,17 (16,66)	–2,57 (0,97)	18	10,83 (20,31)	3,81 (2,59)	–6,38 [–11,84; –0,92] 0,022 ^e
Schmerzen	132	26,52 (30,83)	–3,16 (1,91)	18	22,22 (26,87)	–0,20 (5,02)	–2,96 [–13,56; 7,64]; 0,583
Atemnot	134	13,55 (22,15)	–0,98 (1,55)	18	10,56 (21,69)	7,20 (4,06)	–8,18 [–16,77; 0,41]; 0,062
Schlaflosigkeit	133	28,57 (29,14)	–2,76 (2,40)	18	24,44 (31,21)	4,37 (6,34)	–7,13 [–20,51; 6,25]; 0,294
Appetitverlust	134	15,39 (27,05)	–6,02 (1,47)	18	15,56 (25,65)	0,98 (3,89)	–7,00 [–15,21; 1,21]; 0,094
Verstopfung	131	8,80 (21,05)	–1,49 (1,18)	18	8,89 (22,01)	1,14 (3,02)	–2,63 [–9,04; 3,77]; 0,418
Durchfall	131	5,43 (12,34)	–2,24 (1,07)	18	8,33 (16,95)	0,27 (2,83)	–2,51 [–8,48; 3,46]; 0,407
finanzielle Schwierigkeiten ^f	132	20,37 (31,59)	0,56 (1,89)	18	23,16 (29,85)	0,07 (4,94)	0,49 [–9,95; 10,92]; 0,927

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen	Dabrafenib			Dacarbazin			Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N ^a	Werte an Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE)	N ^a	Werte an Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- beginn MW (SE)	Mittelwert- differenz ^b [95 %-KI]; p-Wert
BRF113683 (BREAK-3)							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30^g							
2. Datenschnitt 25.06.2012^d							
globaler Gesundheits- status / gesundheits- bezogene Lebensqualität	131	67,13 (22,66)	-0,13 (1,66)	17	67,64 (20,42)	4,84 (4,53)	-4,97 [-14,50; 4,57]; 0,305
körperliche Funktion	132	83,59 (19,71)	-1,33 (1,20)	18	86,22 (18,93)	-3,45 (3,12)	2,12 [-4,48; 8,72]; 0,527
Rollenfunktion	133	75,09 (30,23)	-2,05 (1,83)	17	77,12 (30,62)	0,78 (4,95)	-2,84 [-13,26; 7,59]; 0,592
emotionale Funktion	132	72,64 (22,39)	7,52 (1,46)	18	71,94 (20,58)	1,93 (3,92)	5,59 [-2,68; 13,85]; 0,184
kognitive Funktion	133	87,69 (17,82)	-1,59 (1,28)	17	88,98 (15,97)	-5,04 (3,47)	3,45 [-3,86; 10,76]; 0,352
soziale Funktion	130	75,98 (28,44)	1,64 (1,80)	18	75,42 (25,77)	1,07 (4,72)	0,571 [-9,40; 10,54]; 0,910
EQ-5D	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar						

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 15; Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Zeit, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion
c: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib
d: Die Auswertung vom 1. Datenschnitt (19.12.2011) hat der pU nicht vorgelegt. Eine Erklärung dafür liefert der pU nicht. Im Studienbericht liegen die Angaben zum 1. Datenschnitt nur rudimentär vor.
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes: $-0,57 [-1,07; -0,07]$ $p = 0,024$ (eigene Berechnung). Da das 95 %-KI für die SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ liegt, kann ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet
g: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Spannweite 0-100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; positive Effekte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Dabrafenib
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Version 3); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe;
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie Endpunkt	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N	Patienten mit Ereignis n (n / 1000 Patientenjahre) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (n / 1000 Patientenjahre) ^b	IDR [95 %-KI]; p-Wert
BRF113683 (BREAK-3)					
1. Datenschnitt 19.12.2011					
SUEs					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Abbruch wegen UE	187	5 (63,6) ^d	59	2 (125,8) ^d	IDR 0,51 [0,10; 2,61] 0,416 ^e
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Häufige UEs ^f					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Erkrankungen des Nervensystems					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^c
a: mittlere Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Dabrafenibarm: 5,0 Monate b: mittlere Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Dacarbazinarm: 3,2 Monate c: siehe Anhang A, Tabelle 19 zur Darstellung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen d: Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre; eigene Berechnung e: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert selbst berechnet f: Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für die Bewertung von Dabrafenib liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie BREAK-3 nicht erfüllt [8]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Über die gesamte Beobachtungsdauer (in allen 3 Datenschnitten) ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Seine Aussagen beruhen dabei auf einer Gesamtschau unterschiedlicher Analysen (ITT-Auswertung und Analysen zur Adjustierung des Cross-over-Effekts). Die vom pU durchgeführten Cross-over-Adjustierungen sind allerdings für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie auf starken Annahmen beruhen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Ergänzend ist anzumerken, dass die vom pU präsentierten Ergebnisse dieser Analysen keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen.

Zudem leitet der pU den Zusatznutzen anhand der Ergebnisse zum PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben ab. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib herangezogen, da die Validität der Surrogateigenschaft (auch auf Basis der vom pU vorgelegten Validierungsstudie) nicht gezeigt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

Morbidität (Symptomatik)

Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der Gruppenvergleich der stetigen Daten (Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 15, Modell mit gemischten Effekten [MMRM]) zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Dieses Ergebnis ist auch konsistent mit der Richtung des Effekts auf der Schadenseite (Systemorganklasse [SOC] „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ nach MedDRA, siehe Abschnitt zu Nebenwirkungen unten). Für alle anderen Symptom-Subskalen (Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Durchfall) zeigen sich keine statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.

Eine Beurteilung der Effektgröße zu Subskala Übelkeit und Erbrechen auf Basis von Hedges' g (Responderanalysen mit einem empirisch validiertem Responsekriterium liegen nicht vor) zeigt, dass ein irrelevanter Effekt für Übelkeit und Erbrechen nicht auszuschließen ist, da das 95 % - Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt (siehe Tabelle 10).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, als er den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen unter dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität einordnete. Er trifft keine separaten Aussagen zu den Symptomskalen und somit zur Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30) und generisches Instrument (EQ-5D)

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für Krebspatienten entwickeltes Instrument, das 6 Subskalen zur Lebensqualität enthält. Für keine der Subskalen des Fragebogens zeigen sich in der betrachteten Analyse (Änderung von Studienbeginn zu Woche 15, MMRM) statistisch signifikante Unterschiede von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem generischen Instrument EQ-5D lagen keine auswertbaren Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der beide Instrumente für die Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Aufgrund eines statistisch signifikanten Effekts von Dabrafenib in einer Subskala des EORTC QLQ-C30 zur emotionalen Funktion zu früheren Zeitpunkten (Änderung zu Woche 6 und Woche 12) leitet der pU insgesamt einen geringen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Der pU legt die Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) vor. Diese Ergebnisse stellen allerdings aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 4,9 Monate im Dabrafenibarm und 2,8 Monate im Dacarbazinarm) keine adäquate Auswertung dar (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Inzidenzdichte auf Basis eigener Berechnungen herangezogen, jedoch nur im Falle seltener Ereignisse. Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichtverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten nur eine qualitative Interpretation möglich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist lediglich eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für diese Endpunkte nicht belegt.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse waren Ergebnisse verfügbar, auf deren Basis eigene Berechnung des Inzidenzverhältnisses möglich war. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für diesen Endpunkt nicht belegt.

Häufige Nebenwirkungen

Für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigt sich auf Basis der naiven Proportionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann aus diesen Ergebnissen qualitativ abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin für diese beiden Endpunkte.

Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.

Der pU stellt die Ergebnisse zu den einzelnen von ihm herangezogenen Operationalisierungen des Komplexes Nebenwirkungen anhand der naiven Proportionen dar. Er schätzt die

unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung insgesamt als tolerabel und gut behandelbar ein.

Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen als relevant betrachtet: Alter (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), Krankheitsstadium zu Studienbeginn (nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b / IVM1c), ECOG-Status (0 / 1), LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) und Vorhandensein viszeraler Erkrankung beim Screening (ja / nein).

Der pU legt für das Gesamtüberleben Subgruppenanalysen zu allen Faktoren vor. Zu allen anderen eingeschlossenen Endpunkten lagen ausschließlich Ergebnisse zu relevanten Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium vor. Insgesamt zeigten Interaktionstests keine Interaktionen zwischen den oben genannten Faktoren und dem Behandlungseffekt. Daher werden die Subgruppenanalysen an dieser Stelle nicht gesondert betrachtet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.5.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Ergebnisse zu weiteren Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen. Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergab sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden. Demgegenüber ist es für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems sowie gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen unklar, ob die beobachteten statistisch signifikanten Effekte

tatsächlich auf einem höheren Schaden beruhen, oder durch Verzerrung hervorgerufen wurden. Die beschriebene Unsicherheit bezüglich der Effekte auf unerwünschte Ereignisse führt dazu, dass eine angemessene Bewertung des Schadens nicht möglich ist.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib vs. Dacarbazin Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	1. Datenschnitt (19.12.2011) Median: nicht erreicht HR: 0,61 [0,25; 1,48] p-Wert = k. A. 2. Datenschnitt (25.06.2012) Median: nicht erreicht HR: 0,75 [0,44; 1,29] p-Wert = k. A. 3. Datenschnitt (18.12.2012) Median: 18,2 vs. 15,6 HR: 0,76 [0,48; 1,21] p-Wert = k. A.	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen		
Müdigkeit	MD: -6,19 [-15,79; 3,41] p = 0,205	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	MD: -6,38 [-11,84; -0,92] p = 0,022 Ein irrelevanter Effekt kann nicht ausgeschlossen werden: SMD: -0,57 [-1,07; -0,07]	
Schmerzen	MD: -2,96 [-13,56; 7,64] p = 0,583	
Atemnot	MD: -8,18 [-16,77; 0,41] p = 0,062	
Schlaflosigkeit	MD: -7,13 [-20,51; 6,25] p = 0,294	
Appetitverlust	MD: -7,00 [-15,21; 1,21] p = 0,094	
Verstopfung	MD: -2,63 [-9,04; 3,77] p = 0,418	
Durchfall	MD: -2,51 [-8,48; 3,46] p = 0,407	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib vs. Dacarbazin Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	MD: −4,97 [−14,50; 4,57] p = 0,305	Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	MD: 2,12 [−4,48; 8,72] p = 0,527	
Rollenfunktion	MD: −2,84 [−13,26; 7,59] p = 0,592	
emotionale Funktion	MD: 5,59 [−2,68; 13,85] p = 0,184	
kognitive Funktion	MD: 3,45 [−3,86; 10,76] p = 0,352	
soziale Funktion	MD: 0,571 [−9,40; 10,54] p = 0,910	
EQ-5D	Keine verwertbaren Daten verfügbar	
Nebenwirkungen		
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	IDR: 0,51 [0,10; 2,61] p = 0,416	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dabrafenib vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib vs. Dacarbazin Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
häufige unerwünschte Ereignisse ^d		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	— ^e
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	— ^e
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	— ^e
Erkrankungen des Nervensystems	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	— ^e
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^c	— ^e
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Die naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen sind in Anhang A, Tabelle 19 dargestellt. d: Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA) e: aufgrund der Verzerrung nicht beurteilbar CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (Version 3); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g; vs.: versus		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)	Angemessene Bewertung des Schadens nicht möglich wegen großer Unsicherheit in der Beurteilung der Effekte für unerwünschte Ereignisse ^a Ein größerer Schaden ist nicht ausgeschlossen
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)	
a: bezogen auf: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenkrankungen; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Erkrankungen des Nervensystems sowie gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	

Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben für Dabrafenib positive Effekte (jeweils Anhaltspunkt) für die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beträchtlich und für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht quantifizierbar. Die Ausmaßkategorie „nicht quantifizierbar“ für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist ein Ausdruck der Unsicherheit hinsichtlich der Größe des Effekts.

Für die Seite der negativen Effekte ist zu beachten, dass unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen. Eine angemessene Bewertung des Schadens ist insgesamt daher nicht möglich.

Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin in der Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten abgeleitet werden kann.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) zur Behandlung erwachsener Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

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

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

GlaxoSmithKline. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to dacarbazine (DTIC) in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: protocol summary [online]. In: GSK Clinical Study Register. 27.11.2013 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=113683&studyId=8E5A30C9-58E9-4B81-B403-190608848BE0&compound=dabrafenib&type=Compound&letterrange=A-F.

GlaxoSmithKline. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 02.10.2013]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015298-11.

GlaxoSmithKline. A study comparing GSK2118436 to dacarbazine (DTIC) in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.03.2013 [Zugriff: 02.10.2013]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227889>.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: study BRF113683; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2010.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: study BRF113683; protocol amendment 01 [unveröffentlicht]. 2010.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive metastatic melanoma: study BRF113683; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2011.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: study BRF113683; protocol amendments 02-05 [unveröffentlicht]. 2011.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: study BRF113683; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma: study BRF113683; protocol amendment 06 [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline Group of Companies. A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive metastatic melanoma: BRF113683; additional analyses of endpoints and subgroups [unveröffentlicht]. 2013.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9839): 358-365.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Der pU folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung von Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet (Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom).

Allerdings stellen aus Sicht des pU die spezifischen BRAF-Inhibitoren den neuen Therapiestandard für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Dem pU erscheint daher der Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib als gemeinsame Wirkstoffe dieser Substanzklasse notwendig, um eine Einordnung von Dabrafenib in diese Substanzklasse in dem Therapiegebiet zu ermöglichen. Da der pU primär der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgt, wird die Argumentation des pU zur Berücksichtigung des Vergleichs von Dabrafenib mit Vemurafenib nicht weiter kommentiert.

Für die vorliegende Dossierbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Dacarbazin) herangezogen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Dabrafenib [3]. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1). Die Bewertung soll laut dem pU auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien ohne Einschränkung der Studiendauer erfolgen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

In der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien führt der pU verschiedene, aus seiner Sicht patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf. Für mehrere der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Zusätzlich benennt der pU den Endpunkt PFS als wichtigen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Ein Kommentar zur Validität des Surrogatendpunkts PFS findet sich in Abschnitt 2.7.2.9.4.

2.7.2.2 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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Die Methodik zur Surrogatvalidierung findet sich in Abschnitt 4.5.4.2. Die Methodik für den indirekten Vergleich von Dabrafenib mit der von der Festlegung des G-BA abweichenden Vergleichstherapie (Vemurafenib) ist zusätzlich zu Abschnitt 4.2.5.6 auch in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Non-RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossene Studie gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 vorgeschlagene Liste der Patientencharakteristika ist für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. Allerdings stellt der pU lediglich für einen Teil dieser Patientencharakteristika Daten dar (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2). Die in Tabelle 5 des vorliegenden Berichts dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-9 ab.

Endpunkte

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte das PFS, das Gesamtüberleben, das Tumorsprechen (operationalisiert als die Gesamtansprechrate, die Ansprechdauer und die Zeit bis zum Ansprechen), die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse an. Für die meisten Endpunkte beschreibt der pU umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und

Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität des Surrogatendpunkts PFS werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte PFS und Tumorsprechen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde a priori eine adjustierte Cox-Regression mit schrittweiser Selektion der Kovariaten geplant. Die Auswahl der Kovariaten ist nachvollziehbar. Im Ergebnisteil des Dossiers fehlt jedoch eine numerische Darstellung der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse.

Außerdem gibt der pU an, verschiedene im statistischen Analyseplan (SAP) beschriebene Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Cross-over-Effekts auf das Gesamtüberleben durchzuführen. Gemäß den Angaben im SAP konnten solche Analysen nach der Datensichtung durchgeführt werden. Der pU nennt folgende a priori geplante Sensitivitätsanalysen zur Berechnung des HR für den Behandlungseffekt: Zunächst sollte eine Zensurierung der Cross-over-Patienten zum Zeitpunkt des Cross-over vorgenommen werden. Des Weiteren sollte eine Cross-over-Adjustierung durch Inverse Probability of Censoring Weights durchgeführt werden. Außerdem wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels eines Rank-Preserving Structural Failure Time Modells angekündigt. Zu keiner der genannten Sensitivitätsanalysen legt der pU im Ergebnisteil des Moduls 4 eine numerische Darstellung der Ergebnisse vor. Eine Begründung dafür gibt der pU lediglich für die Cross-over-Adjustierung durch Inverse Probability of Censoring Weights an. Diese war aus seiner Sicht aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Zusätzlich zu den a priori geplanten Sensitivitätsanalysen wurden laut pU post hoc weitere Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Zum einen wurde eine ITT-Analyse mit aktuelleren Daten der späteren Datenschnitte (25.06.2012 und 18.12.2012) durchgeführt. Ergebnisse dieser Analyse werden im Ergebnisteil des Dossiers dargestellt. Zum anderen wurden a priori geplanten Auswertungen zur Untersuchung des Cross-over-Effekts post hoc für spätere Datenschnitte erweitert. Diese Sensitivitätsanalysen beinhalten die Zensierung beziehungsweise den Ausschluss von Cross-over-Patienten zum Zeitpunkt des Cross-over sowie eine Modellierung unter Verwendung der Behandlung beziehungsweise eines Cross-over-Indikators. Eine numerische Darstellung der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen fehlt in Modul 4 des Dossiers. Außerdem wurden für die späteren Datenschnitte post hoc Cross-over-Adjustierungen mittels Inverse Probability Censoring Weights, Rank-Preserving Structural Failure Time Models und Analysen mit Iterative Parameter Estimation geplant und im Ergebnisteil des Dossiers (Modul 4) dargestellt.

Eine Begründung für die Auswahl der in Modul 4 des Dossiers dargestellten Sensitivitätsanalysen fehlt. Für die Diskussion der Eigenschaften der Adjustierungsverfahren weist der pU auf die Publikationen von Morden et al. 2011 [9] und Latimer 2013 [10] hin.

In der Publikation Morden 2011 wird gefolgert, dass Autoren einer Studie mit Cross-over den Anteil der Cross-over-Patienten, die Verteilung der Cross-over-Zeitpunkte und die Beziehung zwischen Cross-over und wichtigen prognostischen Faktoren berichten sollten. Abgesehen vom Anteil der Cross-over-Patienten fehlen diese Angaben jedoch im Ergebnisteil des Dossiers. In der Publikation Latimer 2013 wird ausdrücklich die Überprüfung der für die Adjustierung getroffenen Modellannahmen gefordert.

Eine Überprüfung sowie die Diskussion, ob die für die Cross-over-Adjustierung notwendigen, zum Teil starken Annahmen an die Daten erfüllt sind, fehlen in Modul 4 des Dossiers. Da keine Begründung für die getroffenen Modellannahmen der Cross-over-Adjustierung vom pU vorgelegt wurde, werden diese Sensitivitätsanalysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als Sensitivitätsanalyse post hoc die Auswertung zu einem späteren Datenschnitt geplant (25. Juni 2012). In Modul 4 des Dossiers wird diese Auswertung jedoch als einzige Analyse präsentiert, so dass für diesen Endpunkt keine Sensitivitätsanalyse vorliegt.

Nebenwirkungen

Für Schadenendpunkte wurden vom pU keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Zusammenfassung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die im Ergebnisteil präsentierten Sensitivitätsanalysen zur Cross-over-Adjustierung werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie auf starken Annahmen beruhen, die vom pU nicht begründet werden und deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers lediglich die Methode der Berechnung der Effektschätzer innerhalb von Subgruppen angegeben sowie ein Interaktionsterm genannt, der für die Berechnung des HR verwendet wurde. Den vom pU für die Subgruppenanalysen zusätzlich übermittelten Unterlagen ist zu entnehmen, dass für den Interaktionstest ein Cox-Modell angepasst wurde.

Zur Überprüfung einer möglichen Interaktion zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe bei unerwünschten Ereignissen wurde der Interaktionsterm in einem logistischen Regressionsmodell verwendet. Das zugehörige Odds Ratio wird mit dem 95 %-Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt.

Der pU beschreibt, welche Subgruppenanalysen in der BREAK-3-Studie präspezifiziert und durchgeführt wurden. Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Für das Gesamtüberleben nennt der pU folgende a priori geplante Subgruppen beziehungsweise Effektmodifikatoren: Alter (Trennwerte $< 65 / \geq 65$ sowie $\leq 40 / 41$ bis $54 / 55$ bis $64 / 65$ bis $74 / \geq 75$ und > 75), Geschlecht, Krankheitsstadium nach AJCC (nicht resezierbar III / IVM1a / IVM1b / IVM1c sowie nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b / IVM1c), ECOG, LDH-Wert bei Studienbeginn, Vorhandensein viszeraler Erkrankung, Ausmaß der Metastasierung, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte sowie Ethnizität.

Für die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse nennt der pU die a-priori geplanten Subgruppen Alter (Trennwerte $< 65 / \geq 65$; $\leq 40 / 41$ bis $54 / 55$ bis $64 / 65$ bis $74 / \geq 75$; $< 65 / 65$ bis $74 / 75$ bis $84 / \geq 85$ sowie > 75), Geschlecht und Ethnizität. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 geht aus der Beschreibung des pU in Modul 4 des Dossiers nicht eindeutig hervor, welche Subgruppen a priori geplant wurden. Es lässt sich den Studienunterlagen jedoch entnehmen, dass für alle genannten Schadenendpunkte (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3) folgende Subgruppen

prädefiniert waren: Alter (Trennwerte $< 65 / \geq 65$; $\leq 40 / 41$ bis $54 / 55$ bis $64 / 65$ bis $74 / \geq 75$; $< 65 / 65$ bis $74 / 75$ bis $84 / \geq 85$ sowie > 75), Geschlecht und Ethnizität.

Darüber hinaus hat der pU für diese 3 Schadenendpunkte post hoc Subgruppenanalysen für das Merkmal Krankheitsstadium (nicht resezierbares III, IVM1a, IVM1b / IVM1c) durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen (Alter $< 65 / \geq 65$, Geschlecht und Krankheitsstadium nicht resezierbares III, IVM1a, IVM1b / IVM1c) hat der pU post hoc auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt.

Die Evaluation der Schadenendpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist damit – im Gegensatz zu dem Endpunkt Gesamtüberleben – ausschließlich auf 3 Merkmale beschränkt. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse legte der pU darüber hinaus keine Subgruppenanalysen vor. Eine Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Modul 4 des Dossiers nicht. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU im Modul 4 des Dossiers keine Interaktionstests für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt.

Insgesamt werden in der Nutzenbewertung die Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen herangezogen:

- Alter beim Screening ($< 65 / \geq 65$)
- Geschlecht
- Krankheitsstadium nach AJCC bei Studienbeginn (nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- ECOG (Performance-Status = 0; Performance-Status = 1)
- LDH-Wert bei Studienbeginn (normal / erhöht)
- viszerale Erkrankung beim Screening (ja / nein)

Die vom pU zusätzlich betrachtete Subgruppenanalyse für das Ausmaß der Metastasierung (< 3 Lokalisationen / ≥ 3 Lokalisationen) für das Gesamtüberleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der Schweregrad der Erkrankung über die betrachtete Klassifizierung der Krankheitsstadien nach AJCC ausreichend abgebildet ist.

Die weiteren vom pU genannten Subgruppenanalysen (zu Ethnie, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte sowie zu zusätzlichen Trennwerten für Alter und Krankheitsstadium) hat der pU aufgrund der geringen Patientenzahlen in den jeweiligen Kategorien nicht durchgeführt. Diese Analysen werden in der Dossierbewertung daher ebenfalls nicht weiter betrachtet, wobei der Einfluss der Effektmodifikatoren Alter und Krankheitsstadium auch durch die

herangezogenen Subgruppenanalysen dieser Faktoren (mit anderen Trennwerten) ausreichend abgebildet ist.

Indirekte Vergleiche

Die im Dossier präsentierten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1.1, 4.5.4.3, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 1 relevante Studie BREAK-3 (BRF113683). Es ergibt sich aus den weiteren vom pU vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Dabrafenib war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Obwohl die Suche in Studienregistern geeignet ist, wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials Register durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Dabrafenib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossier hat der pU zusätzlich zur Ergänzung der primären Fragestellung des Zusatznutzens 2 weitere Untersuchungen aufgeführt, die die Bewertung des Nutzens von Dabrafenib unterstützen sollen.

Zum einen sucht der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche nach Studien, die für einen indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib geeignet sind.

Zum anderen hat der pU zur Darstellung zusätzlicher Evidenz die Studienregistersuche für den direkten Vergleich zugrunde gelegt, um Studien mit einer Dabrafenib(-Monotherapie) bei Patienten mit malignem Melanom und Hirnmetastasen zu identifizieren.

Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Weitere Unterlagen

Darüber hinaus hat der pU unter Abschnitt 4.5 (Modul 4 des Dossiers) weitere Unterlagen dargelegt. Der pU führt eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien durch, die er für die Untersuchung der Validität des Endpunktes PFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben heranzieht.

Die Recherche des pU ist grundsätzlich geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA enthält eine relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie BREAK-3 (BRF113683) zum Vergleich von Dabrafenib mit Dacarbazin. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV).

Der pU weist darauf hin, dass das Studiendesign der Studie BREAK-3 – inklusive der Wahl des PFS als primärer Endpunkt – auf Beobachtungen zur klinischen Aktivität der BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib in Phase I/II-Studien beruht.

Gemäß den Angaben des pU zeigten sich im Verlauf der Phase-I-Studien mit Vemurafenib [11] und Dabrafenib [12,13] eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Ansprechrate und des PFS.

Im Vergleich zur Wirksamkeit von Dacarbazin, die in verschiedenen Studien beobachtet wurde, war nach Ansicht des pU eine Überlegenheit der BRAF-Inhibitoren gegenüber der Standardtherapie Dacarbazin zu erwarten.

Der pU weist in diesem Zusammenhang auch auf die Phase-III-Studie zu Vemurafenib (BRIM-3) hin, in der aufgrund der starken Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin im Gesamtüberleben nachträglich eine Empfehlung für ein Cross-over von Dacarbazin zu Vemurafenib nach dem 1. Datenschnitt vom Data Safety Monitoring Board ausgesprochen wurde [14,15].

Nach Angaben des pU zwangen ethische Notwendigkeiten dazu, den Patienten Dabrafenib nach Tumorprogression unter Dacarbazin zugänglich zu machen. Daher wurde das Design der Studie BREAK-3 entsprechend angepasst und von Studienbeginn an ein Cross-over vom Dacarbazinarm in den Dabrafenibarm eingeführt. Da die Patienten mit einem Cross-over nicht mehr eindeutig einer Behandlungsgruppe zugeordnet werden können, ist die Auswertung des Effekts für das Gesamtüberleben erschwert. Aus diesem Grund wurde nach Angaben des pU das PFS als primärer Endpunkt festgelegt, der nicht durch das Cross-over beeinflusst wird. Aufgrund der Festlegung von PFS als primärem Endpunkt verringert sich nach Angaben des pU auch die Fallzahl für die Studie und damit die statistische Power für den Endpunkt Gesamtüberleben. Außerdem wurde für die Studie eine 3:1-Randomisierung (anstelle von 2:1) festgelegt, um die Zahl der Patienten, die das mutmaßlich unterlegene Dacarbazin erhalten, zu reduzieren.

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

Die Studie BREAK-3 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin geeignet.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie BREAK-3 aufgrund der frühen Cross-over-Möglichkeit methodische Schwierigkeiten aufwerfen kann, die bei der Betrachtung des PFS nicht bestehen würden. Dies alleine kann jedoch nicht als Begründung dafür dienen, die Aussagen zum Zusatznutzen anstatt auf patientenrelevante Endpunkte auf Endpunkte zu stützen, die nicht patientenrelevant sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb die Endpunkte der Studie BREAK-3 hinsichtlich ihrer jeweiligen Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität bewertet und entsprechend in die Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen.

Als unterstützende Evidenz für den Nutzen von Dabrafenib stellt der pU im Dossier zusätzlich 2 weitere Untersuchungen dar. Zum einen handelt es sich dabei um einen indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib, einem weiteren Wirkstoff aus der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren. Zum anderen präsentiert der pU die Ergebnisse einer einarmigen Kohortenstudie von Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen. Diese Untersuchungen sind nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu untersuchen (siehe Abschnitt 2.7.2.7).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Studiendesign sind insgesamt nachvollziehbar. Allerdings wird die Studienpopulation abweichend von der vom pU erläuterten Methodik nicht durch alle genannten Charakteristika beschrieben. Unter anderem fehlt die Information zum Ausmaß der Metastasierung und das Vorhandensein einer viszeralen oder non-viszeralen Metastasierung. Entsprechende Angaben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt (siehe Tabelle 5).

Hinsichtlich der Dosierung von Dacarbazin in der Studie BREAK-3 weist der pU auf die Fachinformationen verschiedener Dacarbazin-Präparate hin [4,5]. Gemäß der Zulassung kann Dacarbazin in der Monotherapie als intravenöse Bolusinjektion in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Als alternatives Therapieregime ist die intravenöse Infusion von 850 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 alle 3 Wochen zugelassen. Letzteres Therapieregime wurde in der eingeschlossenen Studie eingesetzt, allerdings unter Verwendung einer Dosis von 1000 mg/m² Körperoberfläche. Der pU begründet die eingesetzte Dacarbazin-Dosis damit, dass eine Dosierung von 1000 mg/m², verabreicht 1-mal alle 3 Wochen, in einem in den aktuellen Leitlinien [16] empfohlenen Dosisbereich liegt und bereits in einer Vielzahl von klinischen Studien eingesetzt wurde.

Die Anforderungen an die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie leiten sich aus dem deutschen Zulassungsstatus von Dacarbazin ab und nicht daraus, dass die jeweilige Dosierung in mehreren Studien untersucht wurde. Die Fachinformationen von Dacarbazin-Präparaten weisen bezüglich der Therapieregimes darauf hin, dass weitere Einzelheiten zu den Therapieregimes der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen sind [4,5]. Hinsichtlich der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien, u. a. in der vom pU zitierten S3-Leitlinie [16], ist es richtig, dass sie für die Behandlung des metastasierten Melanoms Dacarbazin-Dosierung von 800 bis 1200 mg/m² am Tag 1 alle 3 bis 4 Wochen empfehlen. In der in der Studie BREAK-3 verwendeten Dacarbazin-Dosierung wird daher keinen

Widerspruch zur aktuellen Fachinformation gesehen und sie wird nach dem aktuellen Stand der Medizin als adäquat eingestuft.

Eine ausführliche Erläuterung des Designs ist in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu finden.

Population

In die Studie BREAK-3 wurden gemäß Einschlusskriterien erwachsene, BRAF-V600E-Mutation-positive Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium III oder Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation [17]) eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien der Studie decken das Anwendungsgebiet von Dabrafenib hinsichtlich des Typs der BRAF-Mutation und der Vorbehandlung nicht vollständig ab. Auf Basis der Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Dabrafenib Patienten BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Eine Einschränkung auf die spezifische Mutation V600E sowie auf die Erstlinientherapie ist gemäß Zulassung nicht gegeben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [3]). Die Studie BREAK-3 macht jedoch keine Aussagen zu Patienten mit anderen Mutationstypen (wie BRAF-V600K) und liefert keine Daten für vorbehandelte Patienten. Ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit anderen als BRAF-V600E-Mutation sowie auf vorbehandelte Patienten übertragbar sind, kann nicht beurteilt werden.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BREAK-3 als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird die Studie BREAK-3 als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da der mögliche Wechsel von Studienbeginn an von Patienten des Dacarbazinarms zu einer Behandlung mit Dabrafenib einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte haben kann. Hieraus folgend werden für diese Studie auch alle eingeschlossenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben schätzt der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund der frühzeitigen Cross-over-Möglichkeit der Patienten als hoch ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Im Ergebnisteil des Dossiers (Modul 4) führt der pU allerdings Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung des Cross-over-Effekts durch, deren Verzerrungspotenzial er als niedrig einstuft. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie auf starken Annahmen beruhen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden

kann (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Das Verzerrungspotenzial dieser Analysen wird daher nicht weiter kommentiert.

Für die Auswertung des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 schätzt der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Davon abgesehen ist auch dadurch eine hohe Verzerrung denkbar, dass für viele Patienten für die Wochen 12 und 15 keine Beobachtungen zur Lebensqualität vorliegen. Zwar gehen durch die Analysemethode des gemischten Modells mit Meßwiederholungen diese Patienten grundsätzlich ein, es ist aber unklar, ob ihre Lebensqualität gemäß der im Modell getroffenen Annahme des missing at random-Prinzips einer Verteilung folgt wie derjenigen Patienten, die auch in den späteren Wochen ihre Lebensqualität bewerten. Auch durch die Möglichkeit des Cross-over, demzufolge Beobachtungen ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels nicht in die Analyse eingehen, liegen insbesondere in der Kontrollgruppe für Woche 15 nur wenige Daten vor (Kontrollgruppe: ca. 30 %, Dabrafenibgruppe: ca. 70 %)

Für das generische Instrument EQ-5D lagen keine bewertbaren Ergebnisse vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für die Schadenendpunkte bewertet der pU das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt.

Der pU legt in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Auswertungen auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Die mittlere Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 5,0 Monate im Dabrafenibarm und 3,2 Monate im Dacarbazinarm. Die vom pU über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken stellen daher keine adäquate Auswertung dar und finden deshalb nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Dabrafenib kann jedoch aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Dabrafenib ausgeschlossen ist und darüber hinaus sogar ein geringerer Schaden von Dabrafenib vorliegt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit ist die Größe des Effekts nicht quantifizierbar. Im Falle von statistisch nicht signifikanten Unterschieden ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Dabrafenib in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Bei statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Dabrafenib kann unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt aufgrund der Verzerrung zustande kommt. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde.

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese

wurden vom pU nicht vorgelegt. Eine alternative Analyse, die den unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zumindest teilweise Rechnung trägt, ist die Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis beziehungsweise die Gesamtzahl von Ereignissen pro Zeiteinheit auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis. Im Falle seltener Ereignisse wurden eigene Berechnungen der Inzidenzdichte (Rate der Patienten mit Ereignissen pro 1000 Patientenjahre) vorgenommen. Um diese patientenbasierten zeitadjustierten Analysen selbst zu berechnen, fehlt die Information der Zeit bis zu einem Ereignis. Da für seltene Ereignisse die Summe der Zeit unter Behandlung als Approximation für die Summe der Zeit bis zu einem Ereignis dienen kann, kann für diese Ereignisse die Rate der Patienten mit Ereignissen pro Patientenjahr (Inzidenzdichte) selbst berechnet werden. Als zugehöriges Effektmaß wird das Inzidenzdichteverhältnis (IDR) verwendet. Für die vorliegende Nutzenbewertung betraf dies Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Aufgrund der Unsicherheit dieser Approximation muss jedoch auch für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Für nicht seltene Ereignisse liegt keine adäquate Auswertung vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Studie BREAK-3 zu patientenrelevanten Endpunkten sind auf Studienebene potenziell hoch verzerrt. Für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte aus dieser Studie wurde daher ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.
- Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlichen langen Behandlungsdauern zwischen den Gruppen nur eingeschränkt berücksichtigt. Für die Endpunkte mit seltenen Ereignissen werden die Inzidenzdichten mithilfe der kumulierten Zeit unter Behandlung und die zugehörigen IDRs selbst berechnet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden einige Endpunkte, Messinstrumente und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- **Gesamtüberleben:** eingeschlossen

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er wurde in der Studie BREAK-3 als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten erhoben.

▪ **Progressionsfreies Überleben:** nicht eingeschlossen

Der pU betrachtet das PFS als patientenrelevanten Endpunkt. Weiterhin stuft der pU das PFS als ein validiertes Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben und untermauert seine Aussage mit Ergebnissen einer von ihm durchgeführten Validierungsstudie. Nachfolgend werden Argumente des pU erläutert; dabei wird beschrieben, warum das PFS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen wird.

Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt

Der pU merkt an, dass das PFS von den Zulassungsbehörden unter Berücksichtigung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt wird [18,19]. Diese regulatorischen Vorgaben (Definition der Intervalle der bildgebenden Untersuchungen, Auswertung nach RECIST [20], unabhängige Beurteilung der Daten) seien in der Studie BREAK-3 zur Erhebung des PFS implementiert worden. Zudem argumentiert der pU, dass das primäre Therapieziel bei Patienten im fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Krankheitsstadium in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung besteht. Durch das Fortschreiten der Metastasierung könne es zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen (wie Schmerzen, Übelkeit, Bewegungseinschränkungen), dem Verlust der Lebensqualität sowie zu psychischen Belastungen und neurologischen Beschwerden kommen. Darüber hinaus führt der pU an, dass durch das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung der Patient eine Möglichkeit bekommt, zu einem späteren Zeitpunkt weitere (gegebenenfalls neuartige) Therapien zu erhalten. Aus diesen Betrachtungen leitet der pU ab, dass die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten darstellt, was aus seiner Sicht von verschiedenen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO] und Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) bestätigt wurde [21-23]. Der pU schließt das PFS daher als patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität ein.

Der Argumentation des pU wird nur in Teilen gefolgt. Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

In der Studie BREAK-3 wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod definiert. Die Krankheitsprogression wurde dabei ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben (RECIST, Version 1.1), die zu bestimmten Zeitpunkten im Studienverlauf vorgesehen war. Der Endpunkt wurde somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Auch die DGHO erläutert

hinsichtlich der Beurteilung von PFS in ihrer Schriftenreihe von 2013, dass ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie der Bezug zur klinischen Symptomatik ist [24].

Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten – mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden – Endpunkten zu treffen (Schmerzen, Lebensqualität, psychische Belastungen), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierten Veröffentlichungen [21-23] nicht vorgebracht und auch nicht vom pU im Dossier vorgelegt. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden in der Studie BREAK-3 auch teilweise erhoben. So wurde z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Morbidität (Symptomatik) mithilfe des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erfasst und die Ergebnisse im Dossier präsentiert.

Dessen ungeachtet ist es richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) und akzeptiert das PFS nicht uneingeschränkt [18]. Dies bedingt nicht zwangsläufig, dass dieser Parameter zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem – ungeachtet der Möglichkeit, das PFS in Zulassungsstudien als Endpunkt zu definieren –, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [18].

Insgesamt wird der Einstufung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Progressionsfreies Überleben als validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben

Zusätzlich zur Betrachtung des PFS als Zielgröße der Morbidität stuft der pU diesen Endpunkt als ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben ein. Als Begründung präsentiert der pU im Dossier (Modul 4) die Ergebnisse einer Validierungsstudie. Anhand der Ergebnisse dieser Studie kann allerdings die Validität des Surrogats nicht als nachgewiesen angesehen werden. Eine ausführliche Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse dieser Untersuchung ist Abschnitt 2.7.2.9.4 zu entnehmen.

- **Tumoransprechen:** nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen wurde in der Studie BREAK-3 über 3 Zielgrößen gemessen: Gesamtansprechrate, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen. Das Tumoransprechen wurde dabei als vollständiges oder partielles Ansprechen operationalisiert und – analog PFS – mithilfe der bildgebenden Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt.

Der pU sieht den Endpunkt Tumoransprechen als patientenrelevant im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes an, begründet diese Einschätzung aber nicht. Darüber hinaus zitiert der pU eine Arbeit von Bedikian et al. 2011 [25], in der laut Einschätzung des pU gezeigt wurde, dass ein vollständiges Ansprechen einen Surrogatcharakter für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom hat.

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierte Arbeit von Bedikian et al. 2001 [25] ist nicht geeignet, die Validität des Endpunkts als Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen, zumal sie sich ausschließlich auf den Endpunkt eines vollständigen Ansprechens konzentriert. Die Auswertung dieses Endpunkts geht nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** eingeschlossen

In Modul 4 des Dossiers wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl die Erhebung mittels generischer als auch mittels krankheitsspezifischer Instrumente berichtet.

- EORTC QLQ-C30

Als krankheitsspezifisches Instrument wurde in der Studie BREAK-3 der EORTC QLQ-C30 verwendet (Version 3.0). Er besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten) [26]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet den Fragebogen vollständig unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt; vielmehr werden die Ergebnisse zu Symptomen unter Morbidität gefasst.

Für den globalen Gesundheitsstatus sowie für die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 präsentiert der pU verschiedene Auswertungen. Zum einen liegen deskriptive beziehungsweise grafische Darstellungen der Skalenwerte zu Studienbeginn, zu den Wochen 6, 12 und 15 (jeweils nur für eine Auswahl der Subskalen), zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und 4 Wochen danach und zu den jeweiligen Veränderungen zu

Studienbeginn vor. Außerdem stellt der pU im Modul 4 des Dossiers Auswertungen von Mittelwertdifferenzen aus einem MMRM für eine Auswahl der Subskalen (globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, emotionale Funktion sowie Schmerzen) dar. Die Auswahl dieser Subskalen wird nicht begründet.

Der pU interpretiert eine individuelle Änderung von 5 Punkten und mehr auf den Skalen als klinisch bedeutend. Mit Bezug auf die Publikation Osoba 1998 [27] bezeichnet der pU eine Veränderung von 5 bis 10 Punkten als „klein“, die Veränderung von 10 bis 20 Punkten als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkte entsprechend als „groß“. Der Auswahl der minimal important difference (MID) kann nicht gefolgt werden. Zwar werden in der vom pU zitierten Publikation Osoba 1998 die entsprechenden Grenzwerte genannt, allerdings beziehen sie sich ausschließlich auf 4 Subskalen des Fragebogens (körperlichen Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und globaler Gesundheitsstatus). Es bleibt unklar, ob die ermittelte MID auch auf andere Subskalen des Fragebogens übertragbar ist. Um einen irrelevanten Effekt auszuschließen wurden daher für die Subskalen, für die ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, standardisierte Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g berechnet.

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung werden dabei ausschließlich Analysen von Mittelwertdifferenzen nach MMRM herangezogen. Betrachtet wird die Veränderung zu Woche 15, da diese Ergebnisse den möglichst langen Zeitraum unter der Therapie abdecken. Es ist allerdings unklar, ob und wie viele Patienten mit einer Krankheitsprogression in die Auswertung des Fragebogens eingegangen sind.

Dieses Vorgehen weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er seine Bewertung auch auf die Ergebnisse zu weiteren Zeitpunkten (Woche 6 und Woche 12) stützt.

Es ist darüber hinaus anzumerken, dass der pU im Modul 4 des Dossiers ausschließlich Ergebnisse für den 2. Datenschnitt vorlegt. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt werden vom pU nicht berichtet und liegen für die relevanten Auswertungen des EORTC QLQ-C30 auch in den Studienunterlagen nicht vor. Eine Begründung dafür ist weder dem Modul 4 des Dossiers noch den Studienunterlagen zu entnehmen. Aufgrund der Datenverfügbarkeit und hinreichender Validität der Daten werden für die Bewertung die Auswertungen des 2. Datenschnitts verwendet.

▫ EQ-5D

Als generisches Instrument wurde in der Studie BREAK-3 der Fragebogen EQ-5D verwendet. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS). Das Instrument ist grundsätzlich valide und die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung relevant.

Der pU legt mehrere Auswertungen im Modul 4 des Dossiers vor. Zum einen wurden deskriptive Analysen von mittleren und medianen Werten für den Summenscore und die

visuelle Analogskala zu Studienbeginn, für die Zeitpunkte Woche 6, 12 und 15, zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und 4 Wochen danach sowie jeweils die mittleren / medianen Änderungen von Studienbeginn berichtet. Zum anderen wurden die Mittelwertdifferenzen zu Studienbeginn aus einem MMRM dargestellt. Diese Ergebnisse werden für die Bewertung nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die visuelle Analogskala bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekt bereits durch die entsprechende Subskala EORTC QLQ-C30 abgebildet werden. Ergänzend sei angemerkt, dass die Effektschätzer beider Skalen bezüglich statistischer Signifikanz übereinstimmen.

Neben den in Modul 4 des Dossiers gezeigten Auswertungen war gemäß Analyseplan der Studie BREAK-3 eine weitere Auswertung der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens EQ-5D geplant: nämlich eine Darstellung des Anteils der Patienten, die für die 5 Dimensionen des EQ-5D die jeweilige Antwortkategorie (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Der pU legt diese Auswertung im Modul 4 des Dossiers nicht vor ohne dies zu begründen. Aus den Angaben zur Auswertung der Einzelkomponenten in den Studienunterlagen geht allerdings hervor, dass die vorliegenden Analyseergebnisse jedoch nur einen geringen Teil der Patienten einbeziehen (etwa 74 % der eingeschlossenen Dabrafenib-Patienten und 29 % der Dacarbazin-Patienten zu Woche 15). Wegen des hohen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, können diese Analysen ebenfalls nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden.

- **Morbidität:** eingeschlossen

Wie bereits für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben, erhebt der EORTC QLQ-C30 neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung unter der Morbidität erfasst. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Fragebogen vollständig unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fasst. Zu den entsprechenden Symptomskalen werden die gleichen Auswertungen wie für die bereits beschriebenen Skalen zur Lebensqualität herangezogen.

- **Schadenendpunkte**

Für die Nebenwirkungen liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- unerwünschte Ereignisse: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: eingeschlossen
- unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen: nicht eingeschlossen

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, sind bereits durch die Darstellung der schweren Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie das Gesamtüberleben abgebildet und werden nicht separat berücksichtigt.

- unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen: eingeschlossen
- unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führen: nicht eingeschlossen

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führen, werden nicht eingeschlossen, da eine direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte nicht erkennbar ist.

- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: teilweise nicht eingeschlossen

Der pU bezieht in seine Bewertung einzelne spezifische Nebenwirkungen ein, deren Erhebung laut pU vordefiniert war: kutanes Plattenepithelkarzinom, aktinische Keratose, Keratoakanthom, behandlungsbedingte Malignome, Fieber, abnormale Auswurfraction, Herzklappenveränderungen, Uveitis, Neutropenie und Nierenversagen.

In der vorliegenden Bewertung wird von diesem Vorgehen abgewichen. Bei der Betrachtung der einzelnen Ereigniskategorien des pU ergibt sich insofern eine Unsicherheit, als die bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms [PT] gemäß MedDRA-Kodierung) für diese Kategorien in den vom pU vorgelegten Studienunterlagen nicht eindeutig genannt wurden. Die Festlegung der patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen erfolgte daher anhand der Fachinformationen von Dabrafenib und Dacarbazin [3-5]. Die identifizierten spezifischen Nebenwirkungen stammten dabei teilweise aus den gleichen SOC's gemäß MedDRA-Kodierung).

Die Betrachtung der Ergebnisse führte zu der Einschätzung, dass die Effekte auf der Ebene der Systemorganklassen die Effekte auf der Ebene der spezifischen Nebenwirkungen gut abbilden. In der vorliegenden Bewertung werden aus diesem Grund die Nebenwirkungen auf der Ebene der relevanten Systemorganklassen betrachtet. Mit Ausnahme der abnormalen Auswurfraction, Herzklappenveränderungen, Nierenversagen und Uveitis sind in der Betrachtung der Systemorganklassen die vom pU genannten spezifischen Nebenwirkungen abgebildet. Über diese Nebenwirkungen hinaus werden folgende Systemorganklassen betrachtet: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen des Nervensystems. Die vom pU genannten und für die Dossierbewertung nicht herangezogenen Nebenwirkungen wurden nicht betrachtet, da diese in der Fachinformation entweder keinen besonderen Stellenwert hatten oder asymptomatisch waren.

- arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes): nicht eingeschlossen
- schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes): nicht eingeschlossen

(Schwerwiegende) arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird.

Subgruppenmerkmale und anderen Effektmodifikatoren

Bezogen auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte legt der pU lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) Interaktionstests vor. Eine Begründung dafür fehlt. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, äußert sich der pU darüber hinaus nicht dazu, weshalb er die Subgruppenanalysen für die Schadenendpunkte sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Gegensatz zur Gesamtmortalität auf 3 Merkmale beschränkt.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Die Einschätzung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte sowie der verwendeten Messinstrumente erbrachte – unter Einbezug der Untersuchung des pU zur Validierung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben (Abschnitt 2.7.2.9.4) – eine vom pU abweichende Auswahl der Endpunkte für die Nutzenbewertung. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und über das generische Instrument EQ-5D)
- Morbidität (Symptomatik, gemessen über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und über das generische Instrument EQ-5D)
- Nebenwirkungen:
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - häufige unerwünschte Ereignisse (relevante Systemorganklassen)

2.7.2.5 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie des G-BA herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie des G-BA herangezogen. In Abschnitt 4.3.2.3.1 des Dossiers (Weitere Untersuchungen) wurde als ergänzende Information ein indirekter Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib dargestellt. Wie in Abschnitt 2.7.1 dargestellt, ist dieser Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Zur Unterstützung der Bewertung des Nutzens von Dabrafenib stellt der pU im Dossier 2 Untersuchungen dar. Diese Untersuchungen fließen jedoch laut pU nicht direkt in die Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein.

Zum einen präsentiert der pU einen indirekten Vergleich von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib, einem weiteren Wirkstoff aus der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren. Der pU begründet die Darstellung damit, dass die Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren aus seiner Sicht den neuen Therapiestandard darstellt und eine Einordnung von Dabrafenib innerhalb des Anwendungsgebiets notwendig ist. Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, ist dieser Vergleich für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant, daher werden die Ergebnisse nicht kommentiert.

Als weitere Untersuchung präsentiert der pU die Phase-II-Studie BREAK-MB, dar, in der das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht wird. Es handelt sich um eine offene einarmige Studie mit 2 Kohorten: eine Kohorte für Patienten mit lokaler Vorbehandlung der Hirnmetastasen und einer Kohorte für Patienten ohne Vorbehandlung der Hirnmetastasen.

Die Darstellung der Studie BREAK-MB begründet der pU damit, dass mit dieser Studie zusätzliche Evidenz für Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere bei Vorliegen von Hirnmetastasen zur Verfügung steht. Der pU merkt an, dass Patienten mit Hirnmetastasen aufgrund ihrer besonders schlechten Prognose in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen werden. Diese Patientengruppe sei allerdings in der klinischen Praxis äußerst relevant. Da Dacarbazin in dieser Patientenpopulation nicht wirksam sei und nicht als Therapiestandard zu betrachten sei, sei eine direkt vergleichende Studie nicht angemessen und ein indirekter Vergleich aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht durchführbar.

Die Notwendigkeit des Vorliegens valider Evidenz für die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen wird nicht infrage gestellt. Aussagen zum Zusatznutzen aus einer einarmigen Studie sind allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen dramatischen Effekt abzuleiten, sind aber hinreichende Daten für einen Vergleich mit einem geeigneten Komparator notwendig. Diese legt der pU nicht vor. Aussagen zum Zusatznutzen von Dabrafenib sind auf Grundlage der Studie BREAK-MB sind daher nicht möglich.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [8].

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte. Insgesamt stuft er die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Dacarbazin als hoch ein.

Bei der Beurteilung bezieht sich der pU auf die Studie BREAK-3. Die Studie stuft der pU in die Evidenzstufe 1b gemäß Verfahrensordnung des G-BA [2]. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die hohe Aussagekraft der Studie begründet der pU mit dem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene, der externen Validität, der hohen Datenqualität und Robustheit der Ergebnisse in den Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen. Dem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben werde durch eine statistische Adjustierung entgegen-gewirkt. Darüber hinaus sei der Endpunkt PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben für metastasiertes Melanom validiert worden. Als Kategorie für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens definiert der pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers für alle berichteten Endpunkte mindestens als Hinweis.

Die Studie BREAK-3 erfüllt jedoch nicht die Anforderungen, die an die Ableitung eines Hinweises aus der einzelnen Studie gestellt werden (vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [8]). Da die Studie als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt wird, kann maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene seitens des

Instituts ist den Abschnitten 2.3.2, 2.4 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Ergänzend zur Bewertung des Zusatznutzens weist der pU auf den indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib und die Studie BREAK-MB hin. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs und der Studie BREAK-MB sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.7)

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Dacarbazin wird die Studie BREAK-3 herangezogen. Da die Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird, kann maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.7.2.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Angaben des pU basieren primär auf Ergebnissen der Studie BREAK-3. Der pU leitet daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß er als erheblich einschätzt. Begründet wird diese Einschätzung mit Ergebnissen zum PFS (als Zielgröße für Morbidität), zum Gesamtüberleben, Tumoransprechen, zur Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens weist der pU an dieser Stelle darauf hin, dass die erreichte Überlebenszeit in der Studie BREAK-3 weit über der bisher erzielten Überlebenszeit mit Dacarbazin liegt. Er nennt verschiedene Studien, allerdings ohne eine weitere Bewertung vorzunehmen.

Zur Unterstützung der Gesamtbewertung des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin führt der pU die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit Vemurafenib auf und erwähnt die Studie BREAK-3, woraus er insgesamt einen Zusatznutzen von Dabrafenib versus Vemurafenib konstatiert.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.4, 2.7.2.2, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Diese werden hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde ausschließlich die Studie BREAK-3 herangezogen. Zum einen wird der Einstufung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch für die meisten Endpunkte nicht gefolgt. Auch wurden das PFS und das Tumoransprechen nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet und daher nicht

berücksichtigt. Zudem ist eine Validität von diesen Endpunkten als Surrogat für das Gesamtüberleben nicht nachgewiesen. Anhand der Ergebnisse zur gesundheitsbezogener Lebensqualität kann kein Beleg für den Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen konnten vor dem Hintergrund ungeeigneter Analysen nicht abschließend interpretiert werden. Die Beleglage ist in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib ist Abschnitt 2.5 der Bewertung zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

In Abschnitt 4.5.1 stellt der pU dar, dass er im Dossier als ergänzende Information ein indirekter Vergleich zwischen den BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib vorlegt. Dieser Vergleich ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht relevant. Eine Begründung hierfür ist Abschnitt 2.7.1 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

In Abschnitt 4.5.2 beschreibt der pU erneut, dass er den indirekten Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib sowie die einarmige Studie BREAK-MB mit Patienten mit Hirnmetastasen als ergänzende Evidenz in Modul 4 darstellt.

Beide Untersuchungen sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht relevant. Eine Begründung hierfür ist den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.7 zu entnehmen.

2.7.2.9.3 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt PFS als Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben. Er beschreibt, dass davon auszugehen sei, dass dem

Tod eines Patienten eine Progression vorausgehe und daher die prädiktive Eigenschaft (Surrogateigenschaft) des PFS für das Gesamtüberleben naheliegend sei. Um den Zusammenhang zwischen den beiden Endpunkten zu validieren, führt der pU eine Korrelationsanalyse durch. Datengrundlage für diese Analyse sind randomisierte kontrollierte Studien mit der interessierenden Patientenpopulation.

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [28].

Nachfolgend wird das vom pU durchgeführte Validierungsverfahren kommentiert.

Studiensuche

Der pU hat zur Identifizierung von RCTs für die Validierung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (letzte Suche am 08.09.2013). Die Recherche ist grundsätzlich geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU schließt in sein Validierungsverfahren insgesamt 12 Studien ein [14,29-38], darunter auch die Studie BREAK-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dabrafenib.

Das Vorgehen des pU zur Studiauswahl ist angemessen. Der resultierende Studienpool ist systematisch erhoben und damit grundsätzlich zur Validierung geeignet. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools des pU zu überprüfen, erfolgte auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts und der Vollpublikation, ein Abgleich der Ausschlussgründe für die vom pU ausgeschlossenen Studien. Dabei wurde eine zusätzliche Studie identifiziert (Middleton, 2000 [39]), die der pU aufgrund der Richtung der Effektschätzer für das Gesamtüberleben beziehungsweise für das PFS ($HR > 1$ für einen positiven Behandlungseffekt zugunsten der Intervention) ausgeschlossen hat. Diese Studie wird für eigene Berechnungen herangezogen. Statt der darin berichteten Effektschätzer werden reziproke Werte verwendet, da die Studie in ihrer Ergebnisdarstellung der Studie offenbar eine unübliche Definition des HR verwendet.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Studie BREAK-3 nicht für die Bewertung der Validität des PFS herangezogen. Da der Effekt dieser Studie auf das PFS zu bewerten ist, kann die Studie nicht gleichzeitig Teil einer Validierung sein.

Studiencharakteristika

In den randomisierten, kontrollierten Validierungsstudien wurden ausschließlich Patienten mit metastasiertem malignem Melanom in den Stadien III und / oder IV untersucht. Überwiegend handelte es sich dabei um therapienaive Patienten (keine systemische Vorbehandlung des

metastasierten Melanoms mit zytostatischen Therapien). Eine Einschränkung auf das Vorhandensein der BRAF-Mutation nimmt der pU nicht vor. Die Eingrenzung der Indikation und / oder Schweregrades wird insgesamt als hinreichend klar und homogen bewertet.

Hinsichtlich der eingesetzten Interventionen zeigte sich allerdings ein heterogenes Bild. In den eingeschlossenen Validierungsstudien werden verschiedene Wirkstoffgruppen inklusive Zytostatika, zielgerichtete Therapien (innerhalb der MAPK-Signalkaskade) und anderer Wirkstoffgruppen alleine oder in Kombination mit einander verwendet.

Auf der Seite der Kontrollintervention werden in den meisten Studien Dacarbazin (unterschiedliche Therapieregime) als Monotherapie untersucht. In der Studie Flaherty 2012 [31] wurde – entgegen den vom pU definierten Einschlusskriterien – als Vergleichsintervention entweder Dacarbazin oder Paclitaxel verabreicht. Dies führt allerdings nicht zum Ausschluss der Studie, da der Einfluss von Paclitaxel-Therapie auf die Ergebnisse als tolerierbar angesehen wird (37 aus 108 zu Chemotherapie randomisierten Patienten erhielten Paclitaxel [34 %]).

Die in den Studien verwendeten Endpunktdefinitionen für das Gesamtüberleben und für das PFS waren vergleichbar.

Eine Charakterisierung der Studien in Übersicht ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studien zur Validierung des progressionfreien Überlebens als Surrogat fürs Gesamtüberleben

Studie	Indikation und / oder Schweregrade					Interventionen / Kontrollinterventionen					Weitere Aspekte	
	Tumor- stadium gemäß AJCC		BRAF-Mutation			Wirkstoffgruppe der Intervention			Wirkstoff der Kontrollgruppe		Cross-over	Verblindete Auswertung des PFS ^a
	III	IV	ja	nein	k. A.	Z	T	A	DTIC	Pac		
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel												
Hauschild 2012 (BREAK-3)	● ^b	●	●				●			●	●	● ^c
Studien zur Validierung des PFS als Surrogat fürs Gesamtüberleben												
Cui 2013	● ^b	●		●		●		●		●		
Robert 2013	●	●	●			●	●			●		●
Flaherty 2012	● ^b	●	●				●			●	●	●
Hersh 2012		●			●	●				●		●
Chapman 2011	● ^b	●	●				●			●	● ^d	
O'Day 2011 ^e		●			●			●		●	●	●
Patel 2011		●			●	●				●		
Robert 2011	●	●			●	●		●		●		
Kefford 2010		●			●	●		●		●		
McDermott 2008	●	●			●	●	●			●		●
Bedikian 2006	●	●			●	●		●		●		●
Middleton 2000 ^g		● ^f			●	●				●		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studien zur Validierung des progressionfreien Überlebens als Surrogat fürs Gesamtüberleben
(Fortsetzung)

a: Auswertung der Daten zum PFS, die verblindet von einem Prüfarzt, einem unabhängigen Beobachter oder einem Komitee bewertet wurden (bewertet auf Grundlage der Angaben in den vorliegenden Studienpublikationen)
b: nicht resezierbares Stadium IIIC
c: In die Analyse des pU gingen Ergebnisse der Auswertung durch den Prüfarzt (hoch verzerrt) ein. Eigene Berechnungen wurden mit niedrig verzerrten Daten durchgeführt, die von einem unabhängiger Beobachter bewertet wurden.
d: Der pU schließt in seine Analyse die Ergebnisse der Studie vor dem Zeitpunkt des Cross-overs ein.
e: Mehrarmige Studie. In die Analyse gehen die beiden Arme Intetuzumab 10mg/kg vs. Dacarbazin ein.
f: fortgeschrittenes Melanom
g: Die Studie wurde vom pU aufgrund der Richtung der Effektschätzer für das Gesamtüberleben bzw. PFS ausgeschlossen (HR > 1 für einen positiven Behandlungseffekt zugunsten der Intervention)
A: andere Wirkstoffe (Bosentan, Endostar, Intetumumab, Ipilimumab, Oblimersen); BRAF: Gen „Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B“; DTIC: Dacarbazin;
k. A.: keine Angaben; Pac: Paclitaxel; AJCC: American Joint Committee on Cancer; PFS: progressionsfreies Überleben; T: zielgerichtete Therapie innerhalb der MAPK-Signalkaskade (Dabrafenib, Selumetinib, Sorafenib, Trametinib, Vemurafenib); Z: Zytostatikum

Methodischer Ansatz

Als methodischen Ansatz zur Validierung wählt der pU ein lineares Modell, in dem die logarithmierten Effektschätzer (HR) für PFS und Gesamtüberleben als unabhängige beziehungsweise abhängige Variablen eingesetzt werden. Zusätzlich wurden Gewichte gewählt entsprechend der Fallzahl beziehungsweise dem Gewicht der Studien in einer Meta-Analyse für den Endpunkt PFS. Dieser Ansatz zielt prinzipiell darauf ab, die Stärke des Zusammenhangs der Effekte auf Studienebene mithilfe der Korrelation zu messen.

Der vom pU gewählte methodische Ansatz, das einfache lineare Modell, weist methodische Mängel auf: Eine verlässliche Bewertung ist grundsätzlich durch das metaanalytische Modell [40-42] möglich, das den Zusammenhang der Endpunkte auch mit individuellen Patientendaten und damit auch auf individueller Ebene misst. Sofern individuelle Patientendaten für die ausgewählten Studien nicht vorliegen, sind alternative Berechnungen für den Zusammenhang notwendig.

Darüber hinaus sind die Schätzwerte für die Effekte auf das PFS und Gesamtüberleben jeweils entsprechend ihren Standardfehlern mit Unsicherheit verbunden. Diese Informationen zur Variabilität werden im linearen Modell nicht berücksichtigt, was sich insbesondere auf die Konfidenzintervalle der zu schätzenden Korrelation und die Prädiktionsintervalle für den Effekt auf das Gesamtüberleben (für einen gegebenen Effekt auf das PFS) auswirken kann. Es fehlen Überlegungen und Abschätzungen, wie sich dies quantitativ auf die Ergebnisse auswirken kann.

Interpretation der Ergebnisse

Der pU führt die Validierungsanalysen für den Gesamtpool der von ihm identifizierten Studien durch. Zusätzlich wiederholt der pU die Analysen für verschiedene Teilmengen des Studienpools, nämlich

- 1) nur Phase III-Studien,
- 2) nur Studien, in denen der Anteil von Patienten < 50% ist, die vorzeitig von einer auf die andere Intervention wechseln (Cross-over-Anteil).

Weiterhin erfolgten Sensitivitätsanalysen, in denen Effektschätzer für das Gesamtüberleben wegen des hohen Cross-over-Anteils adjustiert wurden.

Für den Gesamt-Studienpool resultierte in der günstigsten Situation der Korrelationsschätzer $R = 0,89$ (95 %-Konfidenzintervall [0,68; 0,97]). In der günstigsten Situation unter den übrigen Konstellationen ergab sich $R = 0,95$ (95 %-Konfidenzintervall [0,83; 0,99]), wenn für Studien mit Cross-over-Möglichkeit eine Adjustierung des Effektschätzers für Gesamtüberleben vorgenommen wurde.

Selbst wenn die Unwägbarkeit des eingesetzten Modells außer Acht gelassen werden und allein die Situation mit der höchsten erreichten Korrelation betrachtet wird, liegt mit dem

Schätzer 0,95 (95 %-Konfidenzintervall [0,83; 0,99]) keine hohe Korrelation vor. Als Anforderung für eine hohe Korrelation wurde auf Basis der Literatur eine untere Konfidenzintervallgrenze von mindestens 0,85 beschrieben [28]. Die über die Betrachtung der Korrelation hinausgehende Möglichkeit, über Berechnung eines geeigneten Schwellenwerts (wie z. B. surrogate threshold effect) zu zeigen, dass für den beobachteten Effektschätzer der BREAK-3-Studie ein Effekt auch auf das Gesamtüberleben vorherzusagen ist, wurde vom pU im Dossier nicht genutzt.

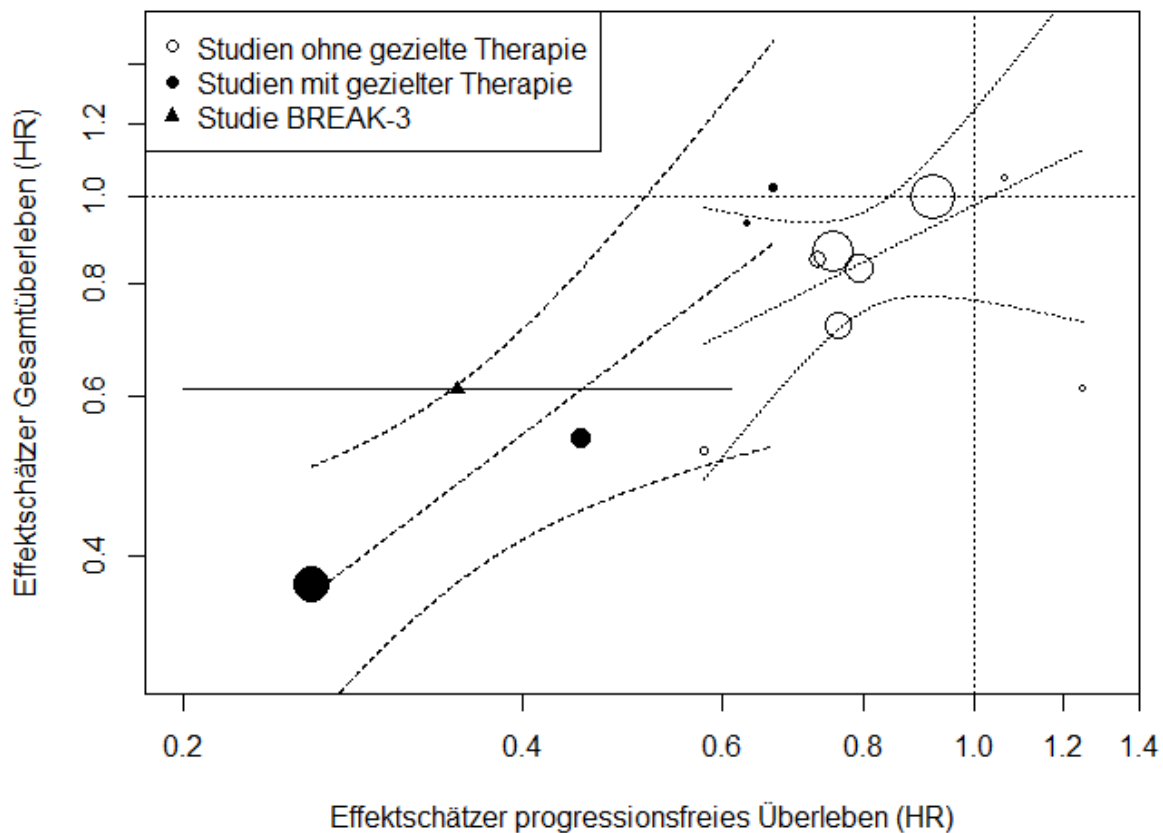
Ein bedeutsamer Mangel der Validierungsanalysen ist zudem, dass der pU die in den Studien eingesetzten heterogenen Interventionen nicht berücksichtigt. Die untersuchten Interventionen sind durch den Einschluss von Zytostatikatherapien und solchen mit (gegebenenfalls zusätzlicher) zielgerichteten Therapien jedoch möglicherweise bedeutsam verschieden. Es ist nicht auszuschließen, dass die Anwendung unterschiedlicher Therapiestrategien innerhalb eines Krankheitsbildes mit deutlich unterschiedlichen Prognosen behaftet sein kann, so dass die Validität eines Surrogatendpunktes, die für eine Therapiestrategie (beziehungsweise eine Wirkstoffgruppe) gezeigt ist, nicht ohne weiteres auf andere Therapiestrategie übertragbar ist [24,43-46].

Für eine aussagesichere Validierung muss daher jeweils untersucht werden, ob die verschiedenen Interventionsarten der Studien eine bedeutsame Heterogenität des Gesamtstudienpools bezüglich des Zusammenhangs der Effektschätzer für Surrogat und patientenrelevanten Endpunkt bewirken. Entsprechende Analysen legt der pU nicht vor.

Um zu prüfen, ob die Art der Intervention einen Einfluss auf den Zusammenhang von PFS und Gesamtüberleben hat, wurde im Rahmen der Nutzenbewertung eine eigene Analyse durchgeführt.

Abbildung 1 zeigt hierzu alle in die Validierung einzuschließenden Studien mit ihren Effektschätzern für das PFS und Gesamtüberleben. Der Studienpool enthält im Vergleich zum Vorgehen des pU zusätzlich die Studie Middleton 2000. Die Studie BREAK-3 ist aus dem Studienpool ausgeschlossen. Zu erkennen ist, dass die Studien mit einer gezielten Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) und solche ohne gezielte sich in der Lage der Punktschätzer Gesamtüberleben / PFS unterscheiden. Diese Schätzer liegen in deutlich voneinander getrennten Bereichen. Beschreibt man eine Abhängigkeit des Effekts auf Gesamtüberleben vom Effekt auf das PFS durch lineare Regression (unter Ausschluss der BREAK-3-Studie), lassen sich dementsprechend Unterschiede zwischen die jeweiligen Interventionsarten bezüglich der Zusammenhänge nicht ausschließen.

Ungeachtet der Schwäche des vom pU gewählten methodischen Ansatzes kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass eine Validierung für den Gesamtstudienpool, d. h. ohne Berücksichtigung der Interventionsarten, verlässliche Aussagen zum Zusammenhang der Effekte von PFS und Gesamtüberleben auch für Effekte aus Studien mit gezielten Therapien möglich sind.



Regressionsgeraden für die jeweiligen Teilmengen mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (gestrichelte beziehungsweise gepunktete Linien, einfaches lineares Modell, gewichtet entsprechend der Fallzahl). Die Durchmesser der Studien sind proportional zur Studiengröße (Fallzahl). Zusätzlich eingezeichnet ist das Paar der Effektschätzer der Studie BREAK-3 (Dreieck) mit dem 95 %-Konfidenzintervall für den Effekt auf das progressionsfreie Überleben (durchgezogene Linie).

Abbildung 1: Effektschätzer aus Studien mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) (schwarz) und ohne gezielte Therapie (für diese Signalkaskade) (weiß).

Fazit aus der untersuchten Situation

Die vom pU angestrebte Validierung weist folgende wesentliche Schwachstellen auf:

- 1) Es fehlt eine spezifische Betrachtung der Studien mit gezielter Therapie oder eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Therapiearten auf die Ergebnisse der Validierung
- 2) Bei der Modellierung des Zusammenhangs der Effekte von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bleibt die Variabilität der zugehörigen Schätzwerte unberücksichtigt.

Würde der vom pU gewählte Validierungsansatz auf die Teilmenge der Studien mit gezielter Therapie (für die MAPK-Signalkaskade) eingeschränkt (unter Ausschluss von Studie BREAK-3), dann lässt sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben vorhersagen, wenn man von PFS größer als 0,48 (HR, entsprechend eines surrogate threshold effects) ausgeht (eigene Berechnung). Berücksichtigt man also die Unsicherheit des in der BREAK-3-Studie ermittelten Effektschätzers auf das PFS, wie sie durch das 95 %-Konfidenzintervall $[0,20; 0,61]^2$ angegeben ist, kann nicht sichergestellt werden, dass dies einen von 1 signifikant verschiedenen Effekt auf Gesamtüberleben impliziert. Das heißt, dass selbst bei Verwendung des ungeeigneten Ansatzes der einfachen linearen Regression aus dem in der BREAK-3-Studie ermitteltem Effekt für das PFS nicht abgeleitet werden kann, dass Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens hat.

In der vorliegenden Datensituation ist für eine verlässliche Berechnung der Korrelation von Behandlungseffekten und / oder Prädiktionsintervallen für angenommene Effekte auf den Surrogatendpunkt notwendig, die durch die in den Konfidenzintervallen vorliegende Information über die Unsicherheit der zugehörigen Effektschätzer zu berücksichtigen. Statt eines einfachen linearen Modells würde dies beispielsweise mit einem linearen Modell mit zufälligen Effekten (Meta-Regression) für die Variabilität hinsichtlich des eigentlichen Endpunkts (hier Gesamtüberleben) gelingen. Aber auch in diesem Fall bliebe die Unsicherheit des Effektschätzers für das PFS unberücksichtigt. Die Variabilität hinsichtlich des Surrogatendpunkts und ihr Einfluss auf das Modell müsste in weiteren Sensitivitätsanalysen untersucht werden. Alternativ ist ein Verfahren zu verwenden, in dem die Variabilität der Effektschätzer für Gesamt- und progressionsfreies Überleben angemessen berücksichtigt ist.

Für die vorliegende Datensituation ist allerdings auch bei derartigen Ansätzen nicht davon auszugehen, dass bei einem Effekt auf das PFS, wie in der Studie BREAK-3 beobachtet, von einem signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ausgegangen werden kann.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis der vorgelegten Daten ist PFS nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert. Darüber hinaus ist nicht nachgewiesen, dass für einen Effekt auf PFS, wie in der Studie BREAK-3 beobachtet wurde, von einem Effekt bezüglich Gesamtüberlebens auszugehen ist.
- PFS wird als Endpunkt nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

² Für die BREAK-3-Studie wurde der PFS-Effektschätzer berücksichtigt, der auf einer Auswertung verblindeter Daten durch einen unabhängigen Beobachter basiert. Diese Operationalisierung des PFS ist im Vergleich zu einer Auswertung durch den Prüfarzt (primäre Auswertung der BREAK-3-Studie) niedrig verzerrt [18,19,47].

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das BRAF-V600-Mutation-positive, metastasierte Melanom ist vom pU nachvollziehbar beschrieben. Auf Aspekte des BRAF-V600-Mutation-positiven, nicht resezierbaren Melanoms geht der pU in Abschnitt 3.2.2 des Dossiers ein. Als Zielpopulation zitiert der pU die Indikation laut Zulassung [3], d. h. erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Für die Monotherapie in der oben genannten Indikation haben zurzeit die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib eine Zulassung (seit dem 17.02.2012 beziehungsweise dem 26.08.2013).

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU berechnet 3 Szenarien für stadienspezifische Inzidenzschätzungen des malignen Melanoms (Stadien nach American Joint Committee on Cancer) zur genaueren Abschätzung der Zielpopulation:

- Szenario 1 – inzidente Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadien III und IV)
- Szenario 2 – inzidente Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadien III und IV) plus den inzidenten Patienten in den Stadien I und II, deren Versterben innerhalb der nächsten 5 Jahre prognostiziert wird
- Szenario 3 – inzidente Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadien III und IV) plus der Anzahl der verstorbenen Patienten aus den Stadien I und II

Szenario 1: Der pU verwendet Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. aus dem Jahr 2012, welche auf Daten der Jahre 2000 bis 2009 von 26 klinischen Krebsregistern in 8 Bundesländern basieren [48]. Auf Grundlage der Inzidenzdaten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) für das Jahr 2010 und der Verteilung der jährlichen Inzidenz in den Stadien I bis IV aus den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren berechnet der pU die Anzahl inzidenter

Patienten für alle 4 Stadien. Die Zielpopulation im Minimalszenario (d. h. die untere Grenze) ergibt sich laut pU aus der Summe der Patienten in den Stadien III und IV.

Szenario 2: Zu den inzidenten Patienten in den Stadien III und IV (siehe Szenario 1) addiert der pU in Szenario 2 die Rezidivfälle (berechnet über die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien I und II). Hierfür verwendet der pU erneut Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Den Komplementärwert der niedrigsten (nach Geschlechtern getrennten) 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien I und II multipliziert der pU mit den zuvor berechneten Anzahlen inzidenter Patienten im jeweiligen Stadium. Das Ergebnis (Patienten in den Stadien I und II, die nach 5 Jahren verstorben sind) sowie die inzidenten Patienten in den Stadien III und IV ergeben laut pU die Zielpopulation.

Szenario 3: Zu den inzidenten Patienten in den Stadien III und IV (siehe Szenario 1) addiert der pU in Szenario 3 alle durch maligne Melanome bedingten Krebstodesfälle (abzüglich der inzidenten Patienten in den Stadien III und IV, um eine Doppelzählung zu vermeiden). Für die Krebstodesfälle verwendet der pU die Angaben des GEKID, für die „inzidenten Krebstodesfälle“ der Stadien III und IV verwendet der pU das 1-Jahres-Überleben aus 2 verschiedenen Publikationen [49,50]. Den Komplementärwert der 1-Jahres-Überlebensraten für die Stadien III und IV multipliziert der pU mit den zuvor berechneten Anzahlen inzidenter Patienten im jeweiligen Stadium. Die Zielpopulation im Maximalszenario (d. h. die obere Grenze) ergibt sich aus der Summe der verbleibenden absoluten Krebstodesfälle sowie der inzidenten Patienten in den Stadien III und IV.

Bewertung des Instituts

Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Auf Basis der Fachinformation umfasst das erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem Stadium-III) oder metastasiertem (Stadium-IV) Melanom (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [3].

Alle 3 Szenarien des pU überschätzen systematisch die Zielpopulation aufgrund der Berücksichtigung von Patienten im metastasierten Stadium III. Jedoch bleiben gleichzeitig in Szenario 1 Rezidivpatienten (mit Erstdiagnose in den Stadien I oder II) unberücksichtigt sowie in Szenario 2 diejenigen Rezidivpatienten, die mehr als 5 Jahre überleben. Alle 3 berechneten Szenarien schließen zudem Patienten unter 18 Jahre mit ein (aufgrund fehlender bundesweiter Angaben).

Der vom pU angegebene Anteil an GKV-Patienten in der Zielpopulation (86 %) ist in der Größenordnung plausibel. Der Anteil an Patienten, die tatsächlich auf die BRAF-V600-Mutation getestet werden, wird vom pU nicht ausgewiesen (wodurch der pU implizit annimmt, dass alle Patienten in der GKV-Zielpopulation getestet werden). Der Anteil an Patienten, die positiv auf die BRAF-V600-Mutation getestet wurden (in Höhe von 46 %), ist einem Vortrag für die American Society of Clinical Oncology entnommen, die von 312

Patienten mit nicht resezierbarem Stadium-IIIc und Stadium-IV-Melanom berichten (ohne nähere Orts- oder Zeitangabe).

Unter Berücksichtigung dieser Anmerkungen lässt sich auf Basis der Daten des pU das Szenario 3 Neuberechnen. Hierbei werden die folgenden 2 Patientengruppen berücksichtigt:

- Patientengruppe 1: inzidente Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadium III) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV);
- Patientengruppe 2: Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inklusive Rezidivfälle)

Für Patientengruppe 1 macht der pU keine Angabe zur Anzahl der Patienten mit nicht resezierbarem Melanom. Es lässt sich näherungsweise ein Anteil von 8 % mit nicht resezierbarem Melanom für das Stadium III annehmen [51].

Patientengruppe 2 lässt sich auf Basis der Daten des pU berechnen (s. o. unter Szenario 3).

Patientengruppe 1 und 2 addieren sich zu 2865 Patienten auf. Diese ergeben unter Berücksichtigung des GKV-Anteils (86 %), einer angenommenen Testrate von 90 % und dem Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation eine GKV-Zielpopulation von 1055 Patienten. Die Angabe des pU liegt mit 1772 Patienten für Szenario 3 oberhalb dessen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU extrapoliert die Inzidenz bis ins Jahr 2018. Aufgrund der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und veränderten Maßnahmen zur Früherkennung bleibt unsicher, ob die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft gleichbleibend ansteigt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU schreibt, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit Dabrafenib einen erheblichen Zusatznutzen hätten. Die genaue Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Dabrafenib soll die Behandlung laut Fachinformation „so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten“ [3]. Der pU zieht hierfür das progressionsfreie Überleben aus der Zulassungsstudie heran. Für Dacarbazin bildet der pU die in der Fachinformation beschriebene Behandlungsdauer, welche

sich „nach der patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit [richtet]“ [4], aus Gründen der Kongruenz ebenfalls über das progressionsfreie Überleben ab.

Die Messung des progressionsfreien Überlebens wurde vom pU nicht auf Übertragbarkeit geprüft. Des Weiteren könnten Patienten nach Einsetzen der Krankheitsprogression mit Dacarbazin weiterbehandelt werden, da die Progression nicht notwendigerweise deckungsgleich ist mit der in der Fachinformation beschriebenen fehlenden patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit (für diese besteht keine Definition).

Die Vorgehensweise des pU stellt somit mutmaßlich eine Unterschätzung der tatsächlichen Behandlungsdauer dar. 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.

3.2.2 Verbrauch

Für Dabrafenib wurde noch keine amtliche Defined Daily Dose (DDD) festgelegt. Als Verbrauch nimmt der pU daher gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation eine empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von 300 mg an [3].

Der Verbrauch von Dacarbazin richtet sich unter anderem nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 berechnet. Dieses Vorgehen ist plausibel. Bei der Dosierung von Dacarbazin verwendet der pU die Angabe aus der Zulassungsstudie von Dabrafenib, welche innerhalb des in der Fachinformation genannten Bereichs liegt [4].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dabrafenib und Dacarbazin sind nachvollziehbar und geben den Stand der Lauer-Tabaxe vom 01.10.2013 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Zum 01.10.2013 wurden der Orientierungspunktwert und der kalkulatorische Punktwert des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) auf 10 Cent angehoben. Hierdurch ergeben sich Änderungen der Berechnung des pU im Cent-Bereich. Vom pU unberücksichtigt bleiben die vorgeschriebene Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie die Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen. In der Größenordnung sind die Angaben des pU jedoch plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient in den Stadien III und IV mit 52 183,31 € (Männer) und 52 212,67 € (Frauen) für Dabrafenib sowie 1193,56 € für Dacarbazin. Die Unterscheidung nach Geschlecht begründet sich laut pU aufgrund der Untersuchung des Beckens bei ausschließlich weiblichen Patienten. Für Patienten unter

kontinuierlicher Dauerbehandlung lassen sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 90 730 € für Dabrafenib und 4133 € für Dacarbazin berechnen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Dabrafenib von einem Versorgungsanteil in der GKV-Zielpopulation von 43 % nach einem Jahr, 65 % nach dem 3. Jahr und 72 % nach dem 5. Jahr aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Inzidenz und Prävalenz sind als unsicher und Überschätzung anzusehen. Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Auf Basis der Fachinformation umfasst das erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem Stadium-III-) oder metastasiertem (Stadium-IV-) Melanom (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Kostenberechnung weist kritische Stellen in Bezug auf die Behandlungsdauer auf.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Dabrafenib und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum internationalen Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) nachvollziehbar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms.

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Auf Basis der Fachinformation umfasst das erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem Stadium-III) oder metastasiertem (Stadium-IV) Melanom (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Tabelle 17: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Dabrafenib	1772 ^a	Aufgrund der vom pU abweichenden Interpretation der GKV-Zielpopulation sind ca. 1055 ^b Patienten plausibel.
a: Angabe des pU für Szenario 3 seiner Eigenberechnung. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Dabrafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	52 183,31 ^a (Männer) 52 212,67 ^a (Frauen)	Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen sind Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 90 730 ^b € plausibel. Der pU geht von einer kürzeren Behandlungsdauer (210 Tage) aus.
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	1193,56 ^a	Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen sind Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 4133 ^b € plausibel. Der pU geht von einer kürzeren Behandlungsdauer (82 Tage) aus.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Vor Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten der positive BRAF-V600-Mutationsstatus durch einen validierten Test nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF-Wildtyp ist

nicht ausreichend untersucht und erfordert demnach den gesicherten Ausschluss dieser Patienten.

Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Pyrexie

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Temperatur des Patienten auf $> 38,5^{\circ}\text{C}$ steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Dabrafenib kann erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden, wenn das Fieber abgeklungen ist. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Zeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten sind Fälle von cuSCC berichtet worden. Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden. Auftretende cuSCC sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten 5 Monate der Therapie identifiziert, mittels Exzision behandelt und erforderten keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende Malignitäten

Vor Beginn der Behandlung sollten bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Nackenbereichs mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme der Brust/des

Zwerchfells. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden. Untersuchungen des Afters und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/wiederkehrende Malignitäten für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Serum-Kreatinin-Wert ansteigt, sollte Dabrafenib wie klinisch geboten abgesetzt werden.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer erneuten Behandlungsaufnahme mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Uveitis

Über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iritis wurde berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation). Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A4. Wenn möglich sollten starke Induktoren dieser Enzyme vermieden werden, da diese Mittel die Wirksamkeit von Dabrafenib verringern können.

Den pH-Wert des Magens erhöhende Mittel können die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern und sollten wenn möglich vermieden werden.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig verwendeten Arzneimitteln führen. Eine kritische Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gemeinsame Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind, sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.“

6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 06.09.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. GlaxoSmithKline. Tafinlar 50mg Hartkapseln, Tafinlar 75mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 08.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 28.09.2010 [Zugriff: 10.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Lipomed. Dacarbazin Lipomed: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 10.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Berry G, Kitchin RM, Mock PA. A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test. Stat Med 1991; 10(5): 749-755.
7. European Medicines Agency. Tafinlar: European public assessment report; variation EMA/CHMP/242419/2013 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 25.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002604/WC500149673.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
9. Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 4.
10. Latimer N, Abrams K. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 clinical trial: stage 1 feasibility analysis results; February 2013 update [unveröffentlicht]. 2013.
11. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(9): 809-819.
12. Kefford R, Arkenau H, Brown MP, Millward M, Infante JR, Long GV et al. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): 8503.
13. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2012; 379(9829): 1893-1901.

14. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364(26): 2507-2516.
15. Roche. Roche personalized investigational medicine shows survival benefit in advanced skin cancer: phase III study shows promising results for RG7204 in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma [online]. 19.01.2011 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2011-01-19.htm.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Malignes Melanom: S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms"; Version 1.1 [online]. 02.2013 [Zugriff: 29.11.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.
17. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
18. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2013 [Zugriff: 26.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
19. Food and Drug Administration. Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [online]. 05.2007 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.
21. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V [online]. 04.07.2012 [Zugriff: 30.07.2012]. URL: http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Offenen Brief des IQWiG: Antwort der DGHO [online]. 25.3.2013 [Zugriff: 15.07.2013]. URL: http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/130325_Antwort-Vorstand-DGHO-an-IQWiG-wg-Offenen-Brief.pdf.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. 26.11.2010 [Zugriff: 08.05.2013]. URL: http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126_Diskussionspapier_DGHO_29.11.2010_final.pdf.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
25. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ et al. Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival? *Melanoma Res* 2011; 21(1): 84-90.
26. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
27. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
29. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4738-4745.
30. Cui C, Mao L, Chi Z, Si L, Sheng X, Kong Y et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. *Mol Ther* 2013; 21(7): 1456-1463.
31. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107-114.
32. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358-365.
33. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, Kefford R, Loquai C, Testori A. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM). *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25(6): 863.
34. Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. *Mol Cancer* 2010; 9: 69.

35. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178-2185.
36. O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer* 2011; 105(3): 346-352.
37. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1476-1483.
38. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517-2526.
39. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 158-166.
40. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.
41. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Geys H, Renard D. Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time and points. *Appl Statist* 2001; 50(4): 405-422.
42. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000; 1(1): 49-67.
43. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 619-626.
44. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL et al. Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open* 2013; 3(3): e001802.
45. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, De Gramont A. Biomarkers and surrogate end points: the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(6): 309-317.
46. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012; 31(25): 2973-2984.

47. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: methodological consideration for using progression-free-survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 26.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
48. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Hauttumoren: Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland [online]. 2012 [Zugriff: 05.12.2013]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Melanom_Update_Epi_DKK2012.pdf.
49. Weide B, Faller C, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage iii diagnosis. PLoS One 2013; 8(4): e63137.
50. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JAW, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4): 527-534.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
52. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen

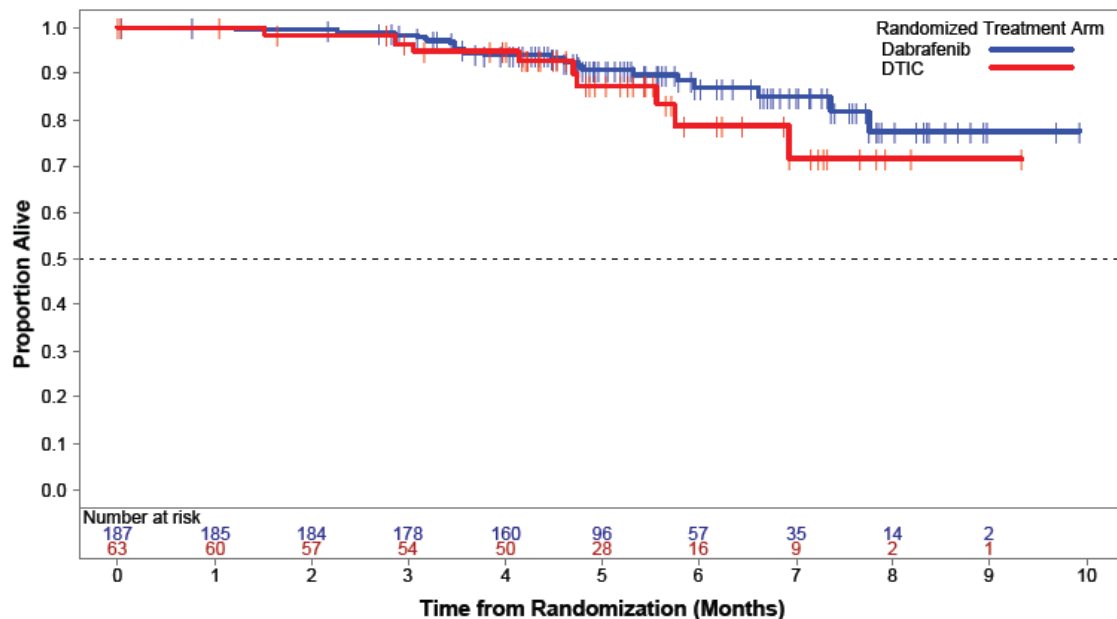
Tabelle 19: Nebenwirkungen, naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin

Studie Endpunktkategorie Systemorganklasse (SOC) ^a Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^b	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
BRF113683 (BREAK-3)					
1. Datenschnitt 19.12.2011					
UEs ^c	187	185 (99)	59	54 (92)	
SUEs	187	43 (23)	59	13 (22)	1,04 [0,60; 1,80]; 1,000
Abbruch wegen UE	187	5 (3)	59	2 (3)	0,79 [0,16; 3,96]; 0,674
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	187	63 (34)	59	25 (42)	0,80 [0,56; 1,14]; 0,276
Häufige UEs					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	187	149 (80)	59	14 (24)	3,36 [2,11; 5,34]; < 0,001 ^d
Hyperkeratose	187	69 (37)	59	0 (0)	
Alopezie	187	41 (22)	59	1 (2)	
Palmar-plantares Erythrodysästhesie Syndrome	187	37 (20)	59	1 (2)	
Hautausschlag	187	31 (17)	59	0 (0)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	187	12 (6)	59	16 (27)	0,24 [0,12; 0,47]; < 0,001 ^d
Neutropenie	187	2 (1)	59	10 (17)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	187	87 (47)	59	40 (68)	0,69 [0,54; 0,87]; 0,007 ^d
Übelkeit	187	35 (19)	59	30 (51)	
Erbrechen	187	23 (12)	59	15 (25)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochen- erkrankungen	187	100 (53)	59	16 (27)	1,97 [1,27; 3,06]; < 0,001 ^d
Arthralgie	187	51 (27)	59	1 (2)	

(Fortsetzung)

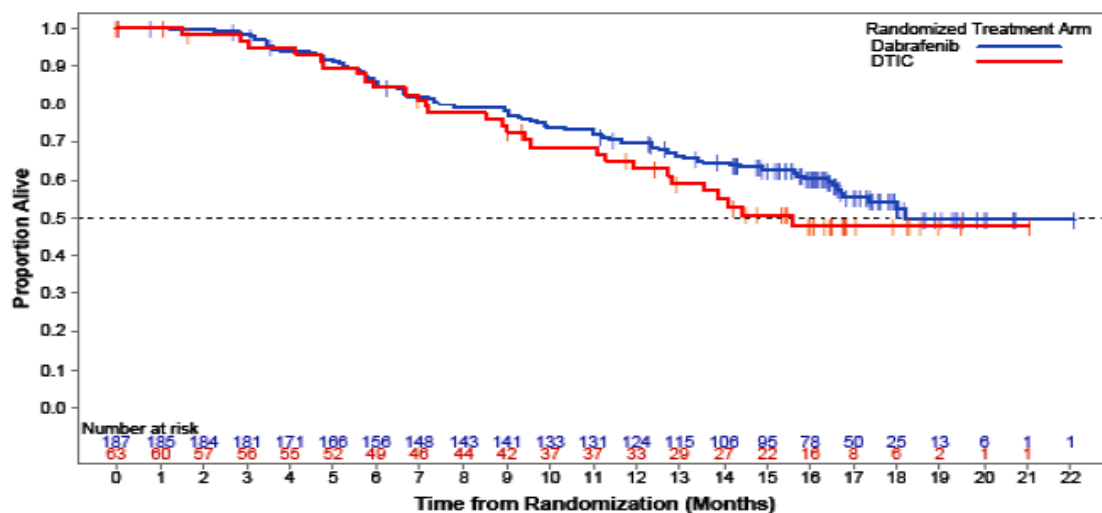
Tabelle 19: Nebenwirkungen, naive Proportionen – RCT, direkter Vergleich: Dabrafenib vs. Dacarbazin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Systemorganklasse (SOC) ^a Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^b	Dabrafenib		Dacarbazin		Dabrafenib vs. Dacarbazin
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	187	120 (64)	59	29 (49)	1,31 [0,99; 1,73]; 0,040 ^{d,e}
Fieber	187	52 (28)	59	6 (10)	
Fatigue	187	36 (19)	59	14 (24)	
Asthenie	187	33 (18)	59	9 (15)	
Erkrankungen des Nervensystems	187	93 (50)	59	13 (22)	2,26 [1,37; 3,73]; < 0,001 ^d
Kopfschmerzen	187	59 (32)	59	5 (8)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	187	80 (43)	59	2 (3)	12,62 [3,20; 49,78]; < 0,001 ^d
Hautpapillom	187	45 (24)	59	1 (2)	
Papillom	187	13 (7)	59	0 (0)	
Seborrhoische Keratose	187	10 (5)	59	0 (0)	
Akrochordon	187	9 (5)	59	0 (0)	
Melanozytischer Nävus	187	9 (5)	59	0 (0)	
Plattenepithel- karzinom	187	7 (4)	59	0 (0)	
Basalzellen- karzinom	187	5 (3)	59	0 (0)	
Keratoakanthom	187	5 (3)	59	0 (0)	
a: nach MedDRA-Kodierung b: Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 15 % der Patienten in einer Gruppe auftraten. Bei den SOC's „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ wurden alle PTs mit Häufigkeit ≥ 3 % dargestellt. c: Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt. d: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [52]) selbst berechnet. e: Die Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

DTIC: Dacarbazin

Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Dabrafenib vs. Dacarbazin (Studie BREAK-3) – 1. Datenschnitt (19.12.2011)



DTIC: Dacarbazin

Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Dabrafenib vs. Dacarbazin (Studie BREAK-3) – 3. Datenschnitt (18.12.2012)

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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
Wollina, Uwe	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?