

**Bei Frauen erheblicher Zusatznutzen wegen Verlängerung des Überlebens**

## **Dabrafenib/Trametinib bei Melanom mit BRAF-V600-Mutation: Hinweis auf Zusatznutzen**

Köln (5. Januar 2016) - Dabrafenib (Handelsname Tafinlar) ist seit 2013 zur Behandlung von fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs zugelassen, und zwar bei Erwachsenen mit metastasiertem oder nicht mehr operablem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Seit September 2015 ist Dabrafenib für diese Indikation auch in Kombination mit Trametinib (Handelsname Mekinist) zugelassen, das bereits seit Juni 2014 als Monotherapie eingesetzt werden darf.

Daher hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in zwei Dossierbewertungen überprüft, ob Dabrafenib plus Trametinib oder aber Trametinib allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib einen Zusatznutzen bieten. Demnach ist für die Trametinib-Monotherapie mangels geeigneter Studiendaten kein Zusatznutzen belegt. Bei der Kombinationstherapie gibt es dagegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Frauen und auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Männer.

### **Wirkstoffe hemmen Enzyme des MAP-Kinase-Signalwegs**

Bei ungefähr der Hälfte aller Melanome ist das Gen für das Enzym BRAF mutiert, das zum MAP-Kinase-Signalweg gehört und in seiner veränderten Form zu einer übermäßigen Zellvermehrung beiträgt. Neue Wirkstoffe wie Dabrafenib oder Vemurafenib hemmen die Aktivität der mutierten Kinase BRAF. Allerdings bilden viele Melanome nach einiger Zeit Resistenzen aus; sie umgehen die Bremse im MAP-Kinase-Weg. Dieses Risiko soll durch den Einsatz eines zweiten Inhibitors verringert werden, der an einer anderen Stelle ansetzt: Trametinib hemmt das Enzym MEK, das BRAF im Signalweg nachgeschaltet ist.

### **Dabrafenib nun auch in Kombination mit Trametinib**

Gemäß einem Addendum zu einer IQWiG-Dossierbewertung vom März 2014 ist für Dabrafenib allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib kein Zusatznutzen belegt: Die Ergebnisse aus dem vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleich mit dem Wirkstoff Dacarbazin als sogenanntem Brückenkomparator ließen keine gesicherten Aussagen zu. So blieb etwa unklar, ob die in den beiden Studien untersuchten Patientinnen und Patienten in Hinblick auf ihre Krankheitsprognose hinreichend ähnlich waren.

Durch die Zulassung der Kombination von Dabrafenib und Trametinib wurden nun neue frühe Nutzenbewertungen von Dabrafenib und Trametinib notwendig, für die der

Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erneut Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegte. Der Hersteller reichte in seinen beiden Dossiers Daten aus der Studie COMBI-v ein, in der Dabrafenib/Trametinib direkt mit Vemurafenib verglichen wurde.

### **Trametinib-Monotherapie: keine geeigneten Daten**

Außerdem wollte der G-BA in einer zweiten Fragestellung zu Trametinib erfahren, ob dieser Wirkstoff allein einen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib hat. Der Hersteller benennt dazu einen indirekten Vergleich, verzichtet aber aufgrund methodischer Bedenken darauf, aus diesem einen Zusatznutzen von Trametinib abzuleiten. Auch das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für diese Fragestellung keine verwertbaren Daten vorliegen. Ein Zusatznutzen von Trametinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

### **Kombinationstherapie verlängert die Lebenszeit von Frauen**

Die randomisierte, aktiv kontrollierte Studie COMBI-v ist dagegen zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen der Kombination Dabrafenib/Trametinib gegenüber Vemurafenib geeignet. Eingeschlossen waren Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation, die noch keine systemische Krebstherapie erhalten hatten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, das im Dabrafenib/Trametinib-Arm signifikant länger ausfiel - allerdings mit einer Effektmodifikation durch das Geschlecht der Teilnehmer: Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, bei Männern ist ein Zusatznutzen beim Gesamtüberleben dagegen nicht belegt.

### **Vorteile bei weiteren Endpunkten**

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei einer Reihe spezifischer unerwünschter Ereignisse ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Zu diesen Endpunkten fehlen im Dossier jedoch geeignete Subgruppenanalysen, aus denen hervorgeht, ob die Ergebnisse z. B. je nach Geschlecht unterschiedlich ausfallen. Es bleibt damit unklar, ob womöglich auch für diese Endpunkte Vorteile nur für Frauen (oder nur für Männer) bestehen.

Das Dossier enthält lediglich für einige Nebenwirkungen weitere Analysen zum Einfluss des Geschlechts, die jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Demnach gibt es bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse ab CTCAE-Grad 3) für Männer einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber der Vergleichstherapie, also auf einen Vorteil der Kombinationstherapie. Wegen der Unsicherheit der Analysen ist das Ausmaß dieses Vorteils nicht quantifizierbar.

### **Bei Männern bleibt das Ausmaß unklar**

In der Gesamtschau verbleibt für Frauen mit fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs mit BRAF-V600-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib/Trametinib gegenüber Vemurafenib. Für Männer mit derselben Indikation ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Ausmaß-Kategorie wird gelegentlich als „Zusatznutzen weniger als gering“ missverstanden, gewissermaßen „nur mit der Lupe zu sehen“. Sie besagt jedoch lediglich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nicht eindeutig einer der Kategorien (gering, beträchtlich, erheblich) zugeordnet werden kann.

### **G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens**

Diese Dossierbewertungen sind Teil der frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die der G-BA verantwortet. Nach Publikation der Dossierbewertungen führt der G-BA Stellungnahmeverfahren durch und fasst einen abschließenden Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens.

Einen Überblick über die Ergebnisse der Nutzenbewertungen des IQWiG geben folgende Kurzfassungen. Auf der vom IQWiG herausgegebenen Website [gesundheitsinformation.de](http://gesundheitsinformation.de) finden Sie zudem allgemein verständliche Informationen.

### **Weitere Informationen**

- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-39-dabrafenib-neues-anwendungsgebiet-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7043.html> - zur Nutzenbewertung (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib)
- <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a15-40-trametinib-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.7044.html> - zur Nutzenbewertung (Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sowie als Monotherapie)

---

Quelle: [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen \(IQWiG\)](http://www.iqwig.de), 05.01.2016 (tB).