**Zusammenfassende Dokumentation**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

## Trametinib

Vom 22. März 2019

**Inhalt**


**A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3**

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 16
4. Verfahrensablauf ... 16
5. Beschluss ... 18
6. Anhang ... 26

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 26

**B. Bewertungsverfahren ... 32**

1. Bewertungsgrundlagen ... 32
2. Bewertungsentscheidung ... 32

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32

2.2 Nutzenbewertung ... 32

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 32

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 32

2.2.4 Therapiekosten ... 32

**C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 33**

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 41

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 41

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH....93
5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG....100
5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V....107
5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)....114
5.6 Stellungnahme der DGHO - Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie....139
**D. Anlagen....171**
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....171
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie....184

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Trametinib wurde am 1. Oktober 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. August 2018 hat Trametinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. September 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trametinib mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion."

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Trametinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trametinib (Mekinist®) gemäß Fachinformation

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

### 2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms im Stadium III zur adjuvanten Behandlung:

- Beobachtendes Abwarten

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Nivolumab sowie Pembrolizumab zur Verfügung.

Keiner der Wirkstoffe ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet stehen darüber hinaus seit Juli 2018 der Wirkstoff Nivolumab und seit Dezember 2018 der Wirkstoff Pembrolizumab zur Verfügung. Da die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab keine Einschränkung hinsichtlich einer BRAF-Mutation haben, kommen Nivolumab und Pembrolizumab auch für die hier vorliegende Teilpopulation der Patienten mit BRAF-Mutation infrage.

Für Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber beobachtendem Abwarten mit Beschluss vom 21. Februar 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Mit Nivolumab und Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet somit weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms jedoch noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt

patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib wie folgt bewertet:

Für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.

In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknoten-metastasen > 1 mm aufweisen.

Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC[2], Version 7).

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag im Trametinib + Dabrafenib-Arm bei 50 Jahren und im Placebo-Arm bei 51 Jahren. Laut Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmer einen ECOG-Performance Status von 0 oder 1 aufweisen; zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten über 90 % der Patienten den ECOG-Performance Status 0.

In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 30. Juni 2017 und 30. April 2018 zugrunde gelegt. Bei dem 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 handelt es sich um den in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) vorgezogenen primären Datenschnitt für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS). Für diesen Datenschnitt liegen auch zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Ausschließlich für die Endpunkte zu Rezidiven liegt zudem ein 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 vor. Dieser wurde auf Veranlassung der EMA durchgeführt und wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

[2] American Joint Committee on Cancer

Für das Gesamtüberleben stehen noch eine weitere Interimsanalyse sowie die finale Analyse aus. Die Interimsanalyse soll nach ca. 299 Ereignissen (erwartet für das Jahr 2024) und die finale Analyse nach ca. 597 Ereignissen erfolgen.

Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation ergeben sich insbesondere bezüglich der Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm. Für diese Teilpopulation im Anwendungsgebiet liegen auf Basis der Studie COMBI-AD keine Daten vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

*Gesamtüberleben*

Die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib führt im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,52 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Trametinib + Dabrafenib-Arm 60 Patienten (13,7 %) und im Placebo-Arm 93 Patienten (21,5 %) verstorben, so dass die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht wurde.

Durch die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

Morbidität

*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:
- Lokales / regionales Rezidiv
- Fernmetastasen
- Zweites primäres Melanom
- Tod (jeglicher Ursache)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.

Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.

*Rezidive (Ereignisrate)*

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.

*Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.

Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor. Zudem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt.

In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[3]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

[3] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBI-AD nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist für diese Endpunktkategorie somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

*Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern ereigneten sich unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*

Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.

Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.

*Spezifische UE*

Im Detail traten unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥ 3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.

Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen relevante Nachteile für die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Die Kombinationstherapie ist durch eine deutliche Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren

unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet.

Endpunktübergreifende Betrachtung

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Die Studienpopulation der COMBI-AD deckt nicht vollständig die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III ab, da Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknoten-metastasen ≤ 1 mm nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Für die Studienpopulation (Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm, Stadium IIIB und IIIC) zeigen sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Rezidive und RFS. Gleichzeitig ergibt sich in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium.

Für Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm liegen keine Daten vor. Jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für diese Patientenpopulation zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die vorliegenden Ergebnisse von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) ändern würden.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm sowie IIIB und IIIC auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm zu übertragen.

Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III getroffen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.

Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen,

schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

Im Ergebnis wird für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Rezidiven und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt hingegen für den Endpunkt Gesundheitszustand vor, da es im Studienverlauf zu sinkenden Rücklaufquoten kam, die sich darüber hinaus zwischen den Behandlungsarmen unterschieden.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen der derzeit noch laufenden Studie COMBI-AD.

In beiden Studienarmen liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen 1. Datenschnitts vom 30. Juni 2017 für weniger als 22 % der Patienten ein Ereignis vor, so dass die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht wurde. Die Auswertungen beruhen auf insgesamt 153 Ereignissen.

Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens ist nach ca. 299 Ereignissen geplant (voraussichtlich im Jahr 2024).

Da weitere klinische Daten aus der Studie COMBI-AD erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus der Studie COMBI-AD zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trametinib in Kombination mit Dabrafenib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in einem neuen Anwendungsgebiet:

„Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion."

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten" bestimmt.

Für die Bewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie COMBI-AD vor, in der Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen wird. Die Studie ist derzeit noch laufend.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und einem sehr deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Insgesamt stehen den Vorteilen in der Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile durch mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen entgegen.

Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

<u>Befristung des Beschlusses</u>

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Dem vorliegenden Beschluss liegen die Ergebnisse der noch laufenden Studie COMBI-AD zugrunde. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurde die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Für die erneute Nutzenbewertung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib nach Fristablauf sollen u.a. die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Basis einer weiteren Interimsanalyse vorgelegt werden.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt ist die Berechnung der Patientenzahlen nur teilweise nachvollziehbar und die Patientenzahlen sind insbesondere aufgrund eines sehr geringen Wertes für das Verhältnis der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III zu denjenigen, die im Krankheitsverlauf in dieses Stadium eintreten, als Unterschätzung anzusehen.

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung der Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 21. Februar 2019 dar, welche daher für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms umfasst die Krankheitsstadien III und IV. Unter Berücksichtigung der Patienten im Stadium III (3107 bis 3955), einem Anteil von 44 %[4] bis 46 %[5] von Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation und einem GKV-Anteil von 87,5 % ergeben sich ca. 1200 bis 1590 Patienten.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_de.pdf

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

Vor der Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

[4] Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, Von Bartenwerffer W, Wardelmann E et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. Br J Dermatol 2013; 168(4): 708-716.

[5] Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18(12): 3242-3249.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt

Behandlungsdauer:

In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Trametinib | über 12 Monate, 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Dabrafenib | über 12 Monate, 2 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Nicht bezifferbar | | | |

Verbrauch:

Es werden nur ganze Packungen bei der Kostenermittlung berücksichtigt. Teilmengen werden entsprechend aufgerundet, um damit einen resultierenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behand-lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Trametinib | 2 mg | 2 mg | 1 x 2 mg | 365 | 365 x 2 mg |
| Dabrafenib | 150 mg | 300 mg | 4 x 75 mg | 365 | 1460 x 75 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Nicht bezifferbar | | | | |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Trametinib | 30 FTA | 4.631,63 € | 1,77 € | 261,24 € | 4.368,62 € |
| Dabrafenib | 120 HKP | 6.185,82 € | 1,77 € | 350,00 € | 5.834,05 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Nicht bezifferbar | | | | |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## 3. Bürokratiekosten

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

## 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. August 2016, eingegangen am 1. September 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Dezember 2016 statt.

Am 24. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trametinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. September 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trametinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

**Zeitlicher Beratungsverlauf**

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|---|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Oktober 2016 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie |
| AG § 35a | 5. Februar 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Februar 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 19. Februar 2019<br>5. März 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. März 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 22. März 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung)

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Februar 2019 (BAnz AT 23.04.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trametinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

**Trametinib**

Beschluss vom: 22. März 2019
In Kraft getreten am: 22. März 2019
BAnz AT 03.05.2019 B3

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2018):**

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms im Stadium III zur adjuvanten Behandlung

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:**

Studie COMBI-AD (BRF115532):

Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten“)

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, Phase III

**Mortalität**

| **Endpunkt** | **Trametinib + Dabrafenib** | | **Placebo** („Beobachtendes Abwarten“) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
| **Gesamtmortalität** | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [n. e.; n. e.] *60 (13,7)* | 432 | n. e. [n. e.; n. e.] *93 (21,5)* | HR: 0,52 [0,37; 0,73][b] < 0,001[c] |

**Morbidität**

| **Rezidive** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | | | | | |
| Rezidive (gesamt) | 438 | – *166 (37,9)* | 432 | – *248 (57,4)* | RR: 0,66 [0,57; 0,76][d] < 0,001[e] AD: - 19,5 % |
| Lokales / regionales Rezidiv | 438 | – *61 (13,9)* | 432 | – *114 (26,4)* | –[f] |
| Fernmetastasen | 438 | – *103 (23,5)* | 432 | – *133 (30,8)* | –[f] |
| Zweites primäres Melanom | 438 | – *7 (1,6)* | 432 | – *8 (1,9)* | –[f] |
| Tod | 438 | – *3 (0,7)* | 432 | – *1 (0,2)* | –[f] |

*(Fortsetzung)*

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-60), sofern nicht anders indiziert.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2. Datenschnitt (30. April 2018) | | | | | |
| Rezidive (gesamt) | 438 | –<br>*177 (40,4)* | 432 | –<br>*254 (58,8)* | RR: 0,69<br>[0,60; 0,79]<br>< 0,001[g]<br>AD: - 18,4 % |
| Lokales / regionales Rezidiv | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Fernmetastasen | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Zweites primäres Melanom | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Tod | 438 | –<br>*3 (0,7)* | 432 | –<br>*1 (0,2)* | –[f] |
| **Rezidivfreies Überleben (RFS)** | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e.<br>[44,5; n. e.]<br>– | 432 | 16,6<br>[12,7; 22,1]<br>– | HR: 0,43<br>[0,35; 0,53][b]<br>< 0,001[h] |
| 2. Datenschnitt (30. April 2018) | 438 | n. e.<br>[46,9; n. e.]<br>– | 432 | 16,6<br>[12,7; 22,1]<br>– | HR: 0,49<br>[0,40; 0,59][i]<br>< 0,001[j] |

| **Endpunkt** | **Trametinib + Dabrafenib** | | | **Placebo** („Beobachtendes Abwarten“) | | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N[k] | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Monat 12[l] MW (SE) | N[k] | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung zu Monat 12[l] MW (SE) | MD [95 %-KI][l] p-Wert |
| **Gesundheitszustand** | | | | | | | |
| **EQ-5D VAS – Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn** | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30.Juni 2017) | 325 | 79,0 (21,9) | 0,14 (1,02) | 232 | 80,4 (19,1) | - 0,02 (1,18) | 0,16 [- 2,89; 3,22] 0,918 |

*(Fortsetzung)*

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib | | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
| **Gesundheitszustand** | | | | | |
| **EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte**[m] | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [k. A.; k. A.] *164 (37,4)* | 432 | 41,69 [k. A.; k. A.] *130 (30,1)* | HR: 1,02 [0,81; 1,29] 0,8921 |
| **EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte**[m] | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [k. A.; k. A.] *171 (39,0)* | 432 | 41,69 [k. A.; k. A.] *136 (31,5)* | HR: 1,02 [0,82; 1,28] 0,8720 |

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

| Keine Daten erhoben |
|---|

**Nebenwirkungen**

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib | | Placebo („Beobachtendes Abwarten“) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | *Patienten mit Ereignis n (%)* | N | *Patienten mit Ereignis n (%)* | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | | | | | |
| **Unerwünschte Ereignisse gesamt** | | | | | |
| | 435 | *422 (97,0)* | 432 | *380 (88,0)* | |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**[n] | | | | | |
| | 435 | *155 (35,6)* | 432 | *44 (10,2)* | RR: 3,50 [2,57; 4,76] < 0,001[g] AD: + 25,4 % |

*(Fortsetzung)*

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)** | | | | | |
| | 435 | *181 (41,6)* | 432 | *61 (14,1)* | RR: 2,95<br>[2,28; 3,81]<br>< 0,001[g]<br>AD: + 27,5 % |
| **Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**[o] | | | | | |
| | 435 | *114 (26,2)* | 432 | *12 (2,8)* | RR: 9,43<br>[5,28; 16,85]<br>< 0,001[g]<br>AD: + 23,4 % |
| **Spezifische unerwünschte Ereignisse** | | | | | |
| Neoplasien[p] (SOC) | 435 | *8 (1,8[e])* | 432 | *12 (2,8[e])* | RR: 0,66<br>[0,27; 1,60][d]<br>0,357[e] |
| Schwerwiegende Augenerkrankungen (SOC) | 435 | *9 (2,1[e])* | 432 | *0 (0,0)* | 18,87<br>[1,10; 323,19]<br>0,003[g]<br>AD: + 2,1 % |
| Schwerwiegendes Fieber (PT) | 435 | *67 (15,4[e])* | 432 | *4 (0,9[e])* | RR: 16,63<br>[6,10; 45,31][d]<br>< 0,001[e]<br>AD: + 14,5 % |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) | 435 | *16 (3,7[e])* | 432 | *3 (0,7[e])* | RR: 5,29<br>[1,56; 18,01][d]<br>0,003[e]<br>AD: + 3,0 % |

a Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
b Effektschätzung HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K) und adjustiert für Geschlecht, Tumorstatus (T1 vs. T4, T2 vs. T4, T3 vs. T4), Tumor-Ulzeration (ja, nein), Lymphknotenstatus (N1 vs. N3, N2 vs. N3), In-transit Metastasen (ja, nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell spreitend vs. andere, nodulär vs. andere)
c Asymptotischer p-Wert aus dem adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell
d Effektschätzung RR und 95 %-KI aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)
e p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K); Fisher's exakter Test, falls weniger als 5 Ereignisse in beiden Therapiearmen vorliegen
f Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund von konkurrierenden Ereignissen nicht sinnvoll interpretierbar sind.
g Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994)
h p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)
i Effektschätzung HR und 95 %-KI nach der Methode von Pike, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)
j Berechnung unter Annahme asymptotischer Normalverteilung

*(Fortsetzung)*

k Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
l Kleinste-Quadrate-Schätzung und Standardfehler aus einer Kovarianzanalyse in einem MMRM mit Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt und Baseline x Studienzeitpunkt als feste Effekte.
m Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers
n Erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll
o Patienten, in denen mindestens eine der beiden Studienmedikationen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen wurde. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei 104 Patienten (23,9 %) Trametinib und bei 108 Patienten (24,8 %) Dabrafenib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.
p Auswertungen zu neu aufgetretenen Krebserkrankungen für den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 Neoplasien bei 21 von 435 Patienten (5 %) im Kombinationstherapie-Arm und bei 17 von 432 Patienten (4 %) im Placebo-Arm als schwere UE berichtet (RR: 1,23; 95 %-KI [0,66; 2,28]; p = 0,5151).

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 1200 – 1590 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_de.pdf

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

Vor der Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

## 4. Therapiekosten

**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Trametinib | 56.792,06 € |
| Dabrafenib | 75.842,65 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | Nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 6. Anhang

## 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

**Bundesanzeiger**
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**
Veröffentlicht am Freitag, 3. Mai 2019
BAnz AT 03.05.2019 B3


# Bundesministerium für Gesundheit

## Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung)

**Vom 22. März 2019**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 23.04.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trametinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Trametinib**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2018):

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten nach vollständiger Resektion des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms im Stadium III zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

Studie COMBI-AD (BRF115532):

Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo („Beobachtendes Abwarten")

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, Phase III

Mortalität

| | Trametinib + Dabrafenib | | Placebo („Beobachtendes Abwarten") | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|---|---|---|---|
| Endpunkt | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [n. e.; n. e.] *60 (13,7)* | 432 | n. e. [n. e.; n. e.] *93 (21,5)* | HR: 0,52 [0,37; 0,73][b] < 0,001[c] |

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-60), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib N | Trametinib + Dabrafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Placebo („Beobachtendes Abwarten") N | Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Morbidität | | | | | |
| Rezidive | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | | | | | |
| Rezidive (gesamt) | 438 | – *166 (37,9)* | 432 | – *248 (57,4)* | RR: 0,66 [0,57; 0,76][d] < 0,001[e] AD: –19,5 % |
| Lokales/regionales Rezidiv | 438 | – *61 (13,9)* | 432 | – *114 (26,4)* | –[f] |
| Fernmetastasen | 438 | – *103 (23,5)* | 432 | – *133 (30,8)* | –[f] |
| Zweites primäres Melanom | 438 | – *7 (1,6)* | 432 | – *8 (1,9)* | –[f] |
| Tod | 438 | – *3 (0,7)* | 432 | – *1 (0,2)* | –[f] |
| 2. Datenschnitt (30. April 2018) | | | | | |
| Rezidive (gesamt) | 438 | – *177 (40,4)* | 432 | – *254 (58,8)* | RR: 0,69 [0,60; 0,79] < 0,001[g] AD: –18,4 % |
| Lokales/regionales Rezidiv | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Fernmetastasen | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Zweites primäres Melanom | 438 | k. A. | 432 | k. A. | –[f] |
| Tod | 438 | – *3 (0,7)* | 432 | – *1 (0,2)* | –[f] |
| Rezidivfreies Überleben (RFS) | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [44,5; n. e.] – | 432 | 16,6 [12,7; 22,1] – | HR: 0,43 [0,35; 0,53][b] < 0,001[h] |
| 2. Datenschnitt (30. April 2018) | 438 | n. e. [46,9; n. e.] – | 432 | 16,6 [12,7; 22,1] – | HR: 0,49 [0,40; 0,59][i] < 0,001[i] |

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib N[k] | Trametinib + Dabrafenib Werte Studienbeginn MW (SD) | Trametinib + Dabrafenib Änderung zu Monat 12[l] MW (SE) | Placebo („Beobachtendes Abwarten") N[k] | Placebo („Beobachtendes Abwarten") Werte Studienbeginn MW (SD) | Placebo („Beobachtendes Abwarten") Änderung zu Monat 12[l] MW (SE) | Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI][l] p-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS – Mittlere Änderung zu Monat 12 gegenüber dem Studienbeginn | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 325 | 79,0 (21,9) | 0,14 (1,02) | 232 | 80,4 (19,1) | –0,02 (1,18) | 0,16 [–2,89; 3,22] 0,918 |

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib N | Trametinib + Dabrafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Placebo („Beobachtendes Abwarten") N | Placebo („Beobachtendes Abwarten") Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)* | Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte[m] | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [k. A.; k. A.] *164 (37,4)* | 432 | 41,69 [k. A.; k. A.] *130 (30,1)* | HR: 1,02 [0,81; 1,29] 0,8921 |
| EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte[m] | | | | | |
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | 438 | n. e. [k. A.; k. A.] *171 (39,0)* | 432 | 41,69 [k. A.; k. A.] *136 (31,5)* | HR: 1,02 [0,82; 1,28] 0,8720 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Keine Daten erhoben | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib N | Trametinib + Dabrafenib *Patienten mit Ereignis n (%)* | Placebo („Beobachtendes Abwarten") N | Placebo („Beobachtendes Abwarten") *Patienten mit Ereignis n (%)* | Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Datenschnitt (30. Juni 2017) | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt | | | | | |
| | 435 | *422 (97,0)* | 432 | *380 (88,0)* | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[n] | | | | | |
| | 435 | *155 (35,6)* | 432 | *44 (10,2)* | RR: 3,50 [2,57; 4,76] < 0,001[g] AD: +25,4 % |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | |
| | 435 | *181 (41,6)* | 432 | *61 (14,1)* | RR: 2,95 [2,28; 3,81] < 0,001[g] AD: +27,5 % |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[o] | | | | | |
| | 435 | *114 (26,2)* | 432 | *12 (2,8)* | RR: 9,43 [5,28; 16,85] < 0,001[g] AD: +23,4 % |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Neoplasien[p] (SOC) | 435 | *8 (1,8[e])* | 432 | *12 (2,8[e])* | RR: 0,66 [0,27; 1,60][d] 0,357[e] |
| Schwerwiegende Augenerkrankungen (SOC) | 435 | *9 (2,1[e])* | 432 | *0 (0,0)* | 18,87 [1,10; 323,19] 0,003[g] AD: +2,1 % |

| Endpunkt | Trametinib + Dabrafenib N | Trametinib + Dabrafenib *Patienten mit Ereignis n (%)* | Placebo („Beobachtendes Abwarten") N | Placebo („Beobachtendes Abwarten") *Patienten mit Ereignis n (%)* | Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a] |
|---|---|---|---|---|---|
| Schwerwiegendes Fieber (PT) | 435 | *67 (15,4[e])* | 432 | *4 (0,9[e])* | RR: 16,63 [6,10; 45,31][d] < 0,001[e] AD: +14,5 % |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) | 435 | *16 (3,7[e])* | 432 | *3 (0,7[e])* | RR: 5,29 [1,56; 18,01][d] 0,003[e] AD: +3,0 % |

a Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Effektschätzung HR und 95 %-KI aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K) und adjustiert für Geschlecht, Tumorstatus (T1 vs. T4, T2 vs. T4, T3 vs. T4), Tumor-Ulzeration (ja, nein), Lymphknotenstatus (N1 vs. N3, N2 vs. N3), In-transit Metastasen (ja, nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell spreitend vs. andere, nodulär vs. andere)

c Asymptotischer p-Wert aus dem adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell

d Effektschätzung RR und 95 %-KI aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)

e p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K); Fisher's exakter Test, falls weniger als 5 Ereignisse in beiden Therapiearmen vorliegen

f Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund von konkurrierenden Ereignissen nicht sinnvoll interpretierbar sind.

g Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés und Mato, 1994)

h p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)

i Effektschätzung HR und 95 %-KI nach der Methode von Pike, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)

j Berechnung unter Annahme asymptotischer Normalverteilung

k Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

l Kleinste-Quadrate-Schätzung und Standardfehler aus einer Kovarianzanalyse in einem MMRM mit Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt und Baseline x Studienzeitpunkt als feste Effekte.

m Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers

n Erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll

o Patienten, in denen mindestens eine der beiden Studienmedikationen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen wurde. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei 104 Patienten (23,9 %) Trametinib und bei 108 Patienten (24,8 %) Dabrafenib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

p Auswertungen zu neu aufgetretenen Krebserkrankungen für den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung. Gemäß den Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 Neoplasien bei 21 von 435 Patienten (5 %) im Kombinationstherapie-Arm und bei 17 von 432 Patienten (4 %) im Placebo-Arm als schwere UE berichtet (RR: 1,23; 95 %-KI [0,66; 2,28]; p = 0,5151).

Verwendete Abkürzungen:
AD: absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

   ca. 1 200 bis 1 590 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

   Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2019):

   https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_de.pdf

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

Vor der Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Trametinib | 56 792,06 € |
| Dabrafenib | 75 842,65 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | Nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. September 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Trametinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. März 2019 übermittelt.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

#### 2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

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

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

##### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

##### 2.2.4 Therapiekosten

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

## C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Therapie)

**Steckbrief**

- **Wirkstoff:** Trametinib
- **Handelsname:** Mekinist®
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

**Fristen**

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2019
- **Beschlussfassung:** Ende März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

**Dossier**

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-384)

- Modul 1 (177,8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2664/2018-09-21_Modul1_Trametinib.pdf)
- Modul 2 (167,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2666/2018-09-21_Modul2_Trametinib.pdf)
- Modul 3 (666,5 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2668/2018-09-21_Modul3A_Trametinib.pdf)

- Modul 4 (4,7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2670/2018-09-24_Modul4A_Trametinib.pdf)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (439,1 kB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2673/2018-10-01_Informationen-zVT_Trametinib-D-384.pdf)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trametinib (Mekinist®)**

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion ist:

- beobachtendes Abwarten

Stand der Information: August 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

**Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (735,9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2672/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trametinib-D-384.pdf)

**Stellungnahmeverfahren**

**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2019
- Mündliche Anhörung: 11.02.2019
  Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

**Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

**Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ( nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Trametinib%20-%202018-10-01-D-384) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trametinib - 2018-10-01-D-384*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.10.2015 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/)
- Verfahren vom 01.05.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/288/)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.02.2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**
**Wirkstoff Trametinib**

**Ablauf**

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---|
| Novartis Pharma GmbH | 23.01.2019 |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | 18.01.2019 |
| Roche Pharma AG | 23.01.2019 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 23.01.2019 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | 23.01.2019 |
| DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie | 23.01.2019 |
| ADO - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie | 04.02.2019 |

## 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Novartis Pharma GmbH | | | | | | |
| Stemmer, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fuchs, Fr. Dr. | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Schäfer, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Quiering, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Wiefarn, Hr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Dörfer, Hr. | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | | | | | | |
| Erdmann, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Pierre Fabre Pharma GmbH | | | | | | |
| Edlich, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Thüringen, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Hartmann, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Nouvertné, Hr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Roche Pharma AG | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hofmann, Fr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Marquardt, Hr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| ADO -Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie | | | | | | |
| Hauschild, Hr. Prof. Dr. | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Gutzmer, Hr. Prof. Dr. | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein |
| DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie | | | | | | |
| Keilholz, Hr. Prof. Dr. | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Wörmann, Hr. Prof. Dr. | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | | | | | | |
| Werner, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Rasch, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

| | |
|---|---|
| Datum | 23.01.2019 |
| Stellungnahme zu | Trametinib / Mekinist® |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **1. Zusammenfassung**<br><br>Die Kombinationstherapie Dabrafenib (Tafinlar®) und Trametinib (Mekinist®) ist neu zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.<br><br>In der Phase-III-Studie COMBI-AD bewirkte Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ insbesondere eine signifikante Reduktion der Mortalität um 43% (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; p = 0,0006), eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; p = $1,53*10^{-14}$) und der Rezidive (RR 0,66; 95%-KI [0,57 – 0,76]; p < 0,001) sowie eine annähernde Halbierung des Risikos für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]). Damit bewirkt die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib nach Bewertung der Zulassungsbehörde (european medinicines agency; EMA) eine Erhöhung der Heilungsraten. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit zeigte sich im Vergleich zu Placebo jeweils ein Unterschied zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib.<br><br>Für das Gesamtüberleben und die Rezidive stellt das IQWiG jeweils einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich fest. Negative Effekte bei den Nebenwirkungen und nach Ansicht des IQWiG nicht erhobene Daten zur | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Insgesamt stellt das IQWiG einen **„Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“** fest.<br><br>Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV ist auch für den Endpunkt Rezidive ein erheblicher Zusatznutzen für Dabrafenib + Trametinib abzuleiten. Das IQWiG berücksichtigt weiterhin die Endpunkte DMFS und RFS nicht als gesonderte Endpunkte. Wie der G-BA in einem früheren Verfahren bereits feststellte, erlaubt das RFS im Gegensatz zur Rezidivraten eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Ereignisse. Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs ist im adjuvanten therapeutischen Setting unmittelbar patientenrelevant. Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung des Auftretens von Fernmetastasen ist auch das DMFS als eigenständiger Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Nach den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich für die Endpunkte RFS und DMFS ein erheblicher Zusatznutzen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie.<br><br>Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen ist aus Sicht von Novartis außerdem nicht nachvollziehbar. So ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen zu berücksichtigen, dass es sich um gut behandelbare und nur kurzzeitig auftretende Ereignisse handelt. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Fieber; eine Fieberepisode dauerte im Median drei Tage. Eine vollständige Auflösung der Fiebererereignisse wurde bei nahezu allen (99%) der Patienten im Kombinationstherapie-Arm dokumentiert. Auch führte eine erweiterte Definition im Studienprotokoll dazu, dass auch Ereignisse ohne direkte Patientenrelevanz (z.B. | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Laborwerte) als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gewertet wurden.<br><br>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der COMBI-AD-Studie mittels des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens erhoben. Die vom IQWiG kritisierte fehlende Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität resultiert allein aus dem methodischen Vorgehen des IQWiG, das im Gegensatz z.B. zur EMA den EQ-5D Fragebogen der Kategorie „Morbidität“ statt zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zuordnet. Unabhängig davon, ob man den Fragebogen der Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, belegen die Ergebnisse zum EQ-5D, dass die Behandlung mit der Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes aufgrund von Nebenwirkungen führt. Selbst wenn in der Studie keinerlei Daten zu patientenberichteten Zielgrößen erhoben worden wären, würden die Patienten nicht weniger von der Behandlung und den damit verbundenen bedeutenden Vorteilen in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ profitieren. Während die Patienten langfristig vom Nutzen der Behandlung profitieren, sind eventuell auftretende Nebenwirkungen auf einen begrenzten Zeitraum beschränkt. Insgesamt werden die Nebenwirkungen zwar als bedeutsam, aber als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Gesamtschau ist der **Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“** gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV insbesondere aufgrund des kurativen Therapieeffekts als **erheblich** einzustufen (Tabelle 1). | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <u>Anzahl der Patienten:</u><br><br>Das IQWiG bezieht sich in seiner Nutzenbewertung auf die Ableitung der Patientenzahl für Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms. Diese Patientenzahl ist insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Rezidiv-Melanom eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib in Frage kommen. | |
| **2. Hintergrund**<br><br>Trametinib (Mekinist®) ist neu zugelassen als Kombinationstherapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (1, 2). Trametinib ist ein selektiver Inhibitor der mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2). Als zentrale Komponenten des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs nehmen diese eine Schlüsselfunktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. In Deutschland wird dieser Signalweg bei 38 - 45% der Melanome im Stadium III oder IV durch eine Mutation von BRAF aktiviert (3-5). Diese Aktivierung führt zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum. Durch die selektive Inhibition der BRAF-Kinase wirkt auch Dabrafenib gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegen und hemmt so effizient Proliferation und Überleben der Tumorzellen (6, 7). Der kombinierte Einsatz von Dabrafenib mit Trametinib verstärkt die Blockade des MAPK- | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Signalwegs (1) .<br><br>Insgesamt ist der medizinische Bedarf in der vorliegenden Indikation sehr hoch: Die Langzeitdaten für Melanome im Stadium III nach Resektion zeigen für deutlich mehr als die Hälfte der Patienten ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren (8, 9). Über 80% der Melanom-Patienten mit Rezidiv versterben innerhalb von fünf Jahren nach dessen Entdeckung (10). Daten der Melanom-Staging-Datenbank des American Joint Committee on Cancer (AJCC) weisen für Patienten mit Melanom eine deutliche Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmendem AJCC-Stadium aus (11, 12).<br><br>Für die Nutzenbewertung von Trametinib wurde vom G-BA in Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie als zweckmäßige Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt (13, 14).<br><br>Im Nutzendossier zu Trametinib werden die Ergebnisse der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie COMBI-AD dargestellt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisiko-Melanom untersucht wurden (15). Aufgrund der hohen Evidenzstufe Ib, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der nachfolgend dargestellten Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Ergebnissicherheit möglich. Der Zusatznutzen der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ begründet sich wie folgt:<br><br>Mortalität: In dieser Nutzenkategorie ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib aus der signifikanten Reduktion der Mortalität um 43% (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; p = 0,0006). Der Effekt von Dabrafenib + Trametinib war auch in Anbetracht der 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% (95%-KI [82 – 89%]) im Vergleich zu 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]) erheblich. Unter Dabrafenib + Trametinib wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte erhebliche Verbesserung des Überlebens erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV und in Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG wird der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Nutzendimension „Mortalität“ als **erheblich** eingestuft.<br><br>Morbidität: Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib führte zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens („relapse free survival“; RFS) um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; p = $1{,}53*10^{-14}$). Mit dem durch die Europäische Arzneimittelargentur („european medicines agengy“; EMA) angeforderten Datenschnitt vom 30. April 2018 wurde dies nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm bestätigt (HR 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59]). | **Zu „2. Hintergrund Mortalität:“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br>Mortalität<br><br>*Gesamtüberleben*<br><br>Die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib führt im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,52 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Trametinib + Dabrafenib-Arm 60 Patienten (13,7 %) und im Placebo-Arm 93 Patienten (21,5 %) verstorben, so dass die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht wurde.<br><br>Durch die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.<br><br>*(siehe S. 6 der Tragenden Gründe, TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Das Risiko für Fernmetastasen oder ein Todesereignis (distant metastasis-free survival; DMFS; sekundärer Endpunkt) wurde durch Dabrafenib + Trametinib nahezu halbiert (Datenschnitt vom 30. Juni 2017: HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; p < 0,001; Datenschnitt vom 30. April 2018: HR 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67]).<br><br>Zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 konnte die Rezidivrate signifikant um 20% von 57,4% auf 37,9% gesenkt werden (RR: 0,66 95%-KI [0,57 – 0,76]; Odds ratio 0,44; 95% KI [0,33 – 0,58]).<br><br>Die Vermeidung des Rezidivs ist von herausragender Bedeutung für den Patienten. Die Nachricht, dass sich die bösartige Erkrankung erneut ausbreitet, ist ein maximal einschneidendes Ereignis und bedeutet ein Versagen des primär kurativen Therapieansatzes. Der weitere Verlauf der fortschreitenden Tumorerkrankung ist häufig mit schwerwiegenden Symptomen, Folgekomplikationen und einer drastisch verringerten Lebenserwartung verbunden.<br><br>Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung des Ausmaßes der beobachteten Effekte auf das RFS, das fernmetastasenfreie Überleben und die Rezidivrate ergibt sich in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.<br><br><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Die Ergebnisse zum EQ-5D-Fragebogen ergaben keine Hinweise, dass die adjuvante Kombinationstherapie im Vergleich zu | […]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 der TG)*<br><br>**Zu „2. Hintergrund Morbidität:“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>Begründung:<br><br>[…]<br><br>Der Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 30. Juni 2017 und 30. April 2018 zugrunde gelegt. Bei dem 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 handelt es sich um den in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) vorgezogenen primären Datenschnitt für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS). Für diesen Datenschnitt liegen auch zu den weiteren patientenrelevanten |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Placebo zu klinisch relevanten Einschränkungen der Lebensqualität führte. Somit ergibt sich in der Nutzenkategorie „Lebensqualität“ **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.<br><br>Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm.<br><br>Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ für die adjuvante Therapie gegenüber „beobachtendes Abwarten“ **ein höherer Schaden** abzuleiten, **der jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führt**, da es sich bei den unter Dabrafenib + Trametinib auftretenden unerwünschten Ereignissen um gut therapierbare und reversible Ereignisse handelt. Auswertungen zum EQ-5D-Fragebogen und zum ECOG-Performance-Status ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Patienten durch die adjuvante Therapie.<br><br>Indikationsbezogene weitere Aspekte: Bei adjuvanten onkologischen Therapien sind das Gesamtüberleben und Endpunkte mit Bezug zur Krankheits- bzw. Rezidivfreiheit ausschlaggebend für die Einstufung in eine Nutzenkategorie. Da zu Beginn der adjuvanten Therapie keine krankheitsbedingten Symptome vorliegen, ist eine Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie nicht zu erwarten. Gegenüber dem langfristigen Therapieeffekt unter Dabrafenib + Trametinib sind die reversiblen Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie nur von kurzer Dauer und | Endpunkten Ergebnisse vor. Ausschließlich für die Endpunkte zu Rezidiven liegt zudem ein 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 vor. Dieser wurde auf Veranlassung der EMA durchgeführt und wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.<br><br>[...]<br><br>*(siehe S. 5 der TG)*<br><br>[…]<br><br>Morbidität<br><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*<br><br>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.<br><br>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:<br><br>- Lokales / regionales Rezidiv<br>- Fernmetastasen |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| dementsprechend von geringerer Relevanz für die Einstufung in eine Nutzenkategorie. Nutzen der langfristigen Rezidivvermeidung überwiegt die transienten Nebenwirkungen.<br><br><u>Fazit:</u> In der Gesamtschau zeigen sich erhebliche positive Effekte der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib auf Mortalität und Morbidität ohne Hinweise auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse. Die Zulassungsbehörde stellt fest: "*The combination of dabrafenib and trametinib not only leads to a prolonged RFS benefit, but also increases cure rate*." (16). Die signifikant verbesserte Überlebensrate sowie die langfristige Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen haben einen sehr hohen patientenrelevanten Nutzen. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits und des zeitlich begrenzten Auftretens der gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen andererseits ist eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung bei Mortalität und Morbidität, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Behandlungsansatzes ist der Zusatznutzen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.<br><br>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 02. Januar 2019 seinen Bericht zur Nutzenbewertung für Trametinib veröffentlicht (nachfolgend als „IQWiG-Bericht" bezeichnet) (17). In der Gesamtschau stellt das IQWiG positive Effekte für das Gesamtüberleben (Ausmaß erheblich) und für Rezidive | - Zweites primäres Melanom<br>- Tod (jeglicher Ursache)<br><br>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).<br><br>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.<br><br>Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.<br><br>*Rezidive (Ereignisrate)*<br><br>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| (Ausmaß beträchtlich) fest. Negative Effekte bei der Verträglichkeit sowie das Fehlen von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen aus Sicht des IQWiG jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens, so dass sich insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib als adjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ ergibt.<br><br>Im Folgenden nimmt Novartis zu der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung. | Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>*Rezidivfreies Überleben (RFS)*<br><br>Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>*(siehe S. 6 und 7 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br>[…]<br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)*<br><br>**Zu „2. Hintergrund**<br>**Gesundheitsbezogene Lebensqualität:“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br>Lebensqualität<br><br>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBI-AD nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist für diese |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Endpunktkategorie somit nicht belegt.<br><br>*(siehe S. 8 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Morbidität</u><br><br>*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*<br><br>Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.<br><br>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor. Zudem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt.<br><br>In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Ableitung einer MID geeignet erachtet.<br><br>Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.<br><br>Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.<br><br>*(siehe S. 7 und 8 der TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | […]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 der TG)*<br><br>**Zu „2. Hintergrund**<br>**<u>Verträglichkeit:</u>“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br><u>Nebenwirkungen</u><br><br>*Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*<br><br>Bei nahezu allen Studienteilnehmern ereigneten sich unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.<br><br>*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE),* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | *schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*<br><br>Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.<br><br>Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.<br><br>*Spezifische UE*<br><br>Im Detail traten unter der Behandlung mit Trametinib in |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Kombination mit Dabrafenib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥ 3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.<br><br>Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen relevante Nachteile für die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Die Kombinationstherapie ist durch eine deutliche Zunahme von schwerwiegenden |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet.<br>*(siehe S. 8 und 9 der TG)*<br>[…]<br><u>Gesamtbewertung</u><br>[…]<br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | **Zu „2. Hintergrund**<br>**Fazit:“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br>Gesamtbewertung<br>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.<br>In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.<br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Therapiesituation dar.<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>Im Ergebnis wird für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u><br><br>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.<br><br>In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.<br><br>Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Rezidiven und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt hingegen für den Endpunkt Gesundheitszustand vor, da es im Studienverlauf zu sinkenden Rücklaufquoten kam, die sich darüber hinaus zwischen den Behandlungsarmen unterschieden.<br><br>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |
| **3. Bewertung der Endpunkte Rezidiv, RFS und DMFS**<br><br><u>Rezidiv bzw. Rezidivrate:</u> | **Zu „3. Bewertung der Endpunkte Rezidiv, RFS und DMFS“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Das IQWiG erkennt in der vorliegenden Indikation an, dass ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein kann bzw. dass ein Rezidiv zeigt, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Daher berücksichtigt das Institut das Rezidiv als patientenrelevantes Ereignis (17). Novartis stimmt dieser Einschätzung zu. Die qualitative Ergebnissicherheit zu den Rezidiven stufen das IQWiG und Novartis jeweils als hoch ein. Die Einschätzungen des IQWiG und von Novartis zu den Rezidiven weichen jedoch hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens voneinander ab. Dies hat methodische Gründe:<br><br>Auf Basis der ermittelten Rezidivrate lässt sich der signifikante Therapieeffekt ($p < 0,0001$) von Dabrafemib + Trametinib als relatives Risiko, Odds ratio oder Differenz darstellen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Tabelle 4-27 im Dossier (15)). Das IQWiG geht vom relativen Risiko (RR) aus und leitet den beträchtlichen Zusatznutzen aus den über 0,75 und unter 0,90 liegenden oberen Grenzen der Konfidenzintervalle zum 1. Datenschnitt (0,76) und zum 2. Datenschnitt (0,79) ab.<br><br>Novartis sieht dieses Vorgehen nicht als sachgerecht an, da ein Rezidiv besonders gravierend und einschneidend für den Patienten ist. Die langfristige Vermeidung des Rezdivs, d. h. das Verbleiben des Patienten im Status der Krankheitsfreiheit führt zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und Folgeerkrankungen des Melanoms. Gemäß den Vorgaben der AMNutzenV (§5 (7)) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, „*wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten* | Zusatznutzens<br>[…]<br>Siehe oben: **Zu „2. Hintergrund Morbidität:“**<br>Morbidität *Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival) (siehe S. 6 und 7 der TG)*<br>sowie<br>Gesamtbewertung *(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| *Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen*“.<br><br>**Fazit:** In Übereinstimmung mit den Vorgaben der AMNutzenV besteht aus Sicht von Novartis ein **erheblicher Zusatznutzen** aufgrund der signifikanten Vermeidung von Rezidiven und damit einhergehend einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie der damit für einige Patienten verbundenen Heilung (siehe dazu Abschnitt Rezidivfreies Überleben).<br><br><u>Rezidivfreies Überleben (RFS):</u><br><br>Bei der Betrachtung des RFS übernimmt das IQWiG die Vorgehensweise aus der Dossierbewertung A18-53 zu Nivolumab (18). Entsprechend der Ausführungen des IQWiG ist es möglich, dass „*bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird*“.<br><br>Die Kurve zum 2. RFS-Datenschnitt verdeutlicht jedoch durch die Ausbildung des Plateaus, dass die Ereignisanteile in den Studienarmen unterschiedlich sind und zeigt den langfristigen Effekt der adjuvanten Kombinationstherapie (Abbildung 1). Die Zulassungsbehörde leitet aus dem Kurvenverlauf einen kurativen Behandlungseffekt ab (16). | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Neben der Vermeidung des Rezidivs ist jedoch auch eine Verschiebung des Zeitpunkts der Rezidiv-Diagnose grundsätzlich als relevant anzusehen:<br><br>1. Nach der vollständigen Resektion von Primärtumor und Lymphknoten sind die Patienten definitionsgemäß frei von Symptomen der Tumorerkrankung. Die Zeitspanne, die diese Patienten im Status der Krankheitsfreiheit verbringen können, ist grundsätzlich als patientenrelevant zu erachten.<br>2. Das Auftreten eines Rezidivs hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. So lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit den Stadien IIIA, IIIB, bzw. IIIC bei 78%, 59% bzw. 40% (11, 12), wohingegen das 5-Jahres-Überleben ab dem Zeitpunkt des ersten Rezidivs nur noch auf 20%, 20% bzw. 11% geschätzt wurde (10). Eine zeitliche Verschiebung des Auftretens eines Rezidivs bedeutet dementsprechend eine zeitliche Verschiebung der Prognoseverschlechterung und ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten.<br>3. Zusätzlich zur tumorbedingten Morbidität durch das Auftreten eines Rezidivs ist in der Regel mit einer interventionsbedingten Morbidität zu rechnen, da die Rezidiv-Diagnose erneute Interventionen in Form von operativen Maßnahmen, Bestrahlung und/oder medikamentösen Therapien nach sich zieht. So treten nach Lymphknotendissektionen z.B. Wundheilungsstörungen und Lymphödeme auf, welche zu Schmerzen und Beeinträchtigungen der Extremitätenfunktionen führen können (19-22). Das Hinauszögern einer interventionsbedingten Morbidität durch eine Verschiebung des Zeitpunkts der | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Rezidiv-Diagnose ist daher als unmittelbar patientenrelevant zu betrachten.<br>4. Eine weitere in der Literatur beschriebene Folge des Auftretens eines Rezidivs sind psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen (23-25). In bereits zur Publikation angenommenen Auswertungen zur Lebensqualität der Patienten in der COMBI-AD-Studie zeigte sich, dass die Lebensqualität bei Auftreten eines Rezidivs signifikant abnahm (26, 27) (Abbildung 2). Eine längere Zeitspanne ohne derartige Belastungen ist ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu bewerten.<br><br>**Fazit:** Da der Vorteil von Dabrafenib + Trametinib in Bezug auf das RFS in der COMBI-AD-Studie auf deutlich unterschiedliche Ereignisanteile und damit nicht allein auf unterschiedliche Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs zurückzuführen sind, kann der Begründung des IQWiG für die lediglich ergänzende Darstellung der RFS-Analysen nicht gefolgt werden. Darüber hinaus ist die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs im adjuvanten therapeutischen Setting als unmittelbar patientenrelevant zu werten. Folgerichtig gehört das rezidiv- bzw. krankheitsfreie Überleben als Endpunkt bei onkologischen Indikationen für neoadjuvante bzw. adjuvante Therapien zum Standard (28) und ist als ein valides Instrument zur Beurteilung deren klinischen Nutzens allgemein anerkannt (29, 30). In der Nutzenbewertung zu Pertuzumab hat der GBA sowohl den Endpunkt „Rezidivraten“ als auch „krankheitsfreies Überleben“ als patientenrelevant berücksichtigt (31). Novartis sieht einen Widerspruch in der Vorgehensweise des IQWiG gegenüber der Bewertung des GBA hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „krankheitsfreies Überleben“ / RFS. In der Gesamtschau ist der Endpunkt RFS aus Sicht von Novartis in der Nutzenbewertung als patientenrelevant gesondert zu | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| berücksichtigen. Nach den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich aufgrund der beobachteten langfristigen Effekte auf das RFS für die Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.<br><br><u>Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS):</u><br><br>Das IQWiG schließt den Endpunkt „fernmetastasenfreies Überleben“ nicht separat in die Bewertung ein, da die beiden Komponenten Fernmetastasen und Tod bereits im Endpunkt Rezidive bzw. RFS enthalten sind. Novartis sieht dies als nicht sachgerecht an, da Fernmetastasenrezidive mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen als Lokalrezidive. Eine multivariate Analyse zu Patienten mit einem Melanom im Stadium III ergab für das Gesamtüberleben ab dem Rezidivzeitpunkt bei In-transit-Metastasen im Vergleich zu Fernmetastasen ein relatives Risiko von 0,42 (95%-KI [0,29 – 0,61]; p < 0,001) und bei Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu Fernmetastasen ein relatives Risiko von 0,64 (95%-KI [0,44 – 0,92]; p < 0,001) (10). Eine separate Bewertung des fernmetastasenfreien Überlebens in der Endpunktkategorie Morbidität ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens von hoher Bedeutung.<br><br>Das IQWiG führt an, dass der Endpunkt „fernmetastasenfreies Überleben“ nur unvollständig erhoben wurde, da Patientinnen und Patienten, bei denen zuerst ein lokales / regionales Rezidiv oder ein zweites primäres Melanom festgestellt wurde, hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen nicht weiter beobachtet wurden. | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Novartis hat dies im Dossier als hohes Verzerrungspotential adressiert und darauf hingewiesen, dass diese mögliche Verzerrung sich *„zu Ungunsten der Kombinationstherapie auswirkt, da mehr Patienten im Placebo-Arm von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren im Vergleich zum Dabrafenib + Trametinib-Arm. […].“*<br><br>**Fazit:** Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung des Auftretens von Fernmetastasen ist das DMFS als eigenständiger Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die potentielle Verzerrung der DMFS-Ergebnisse in der COMI-AD-Studie wirkt sich zu Ungunsten von Dabrafenib + Trametinib aus und führt eher zu einer Unterschätzung des Vorteils der Kombinationstherapie. Nach den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich aufgrund der beobachteten Effekte auf das DMFS für die Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“. | |
| **4. Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**<br>Das IQWiG stellt in der Gesamtschau folgendes fest: „*Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.*“<br>Die unter Dabrafenib + Trametinib beobachteten Nebenwirkungen sind in der Regel gut behandelbar und nahezu vollständig reversibel (Tabelle 4-41 Nutzendossier). Dies bestätigt auch die Zulassungsbehörde (16): „*Toxicity was generally manageable,* | **Zu „4. Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>Siehe oben: **Zu „2. Hintergrund <u>Verträglichkeit:</u>“**<br><u>Nebenwirkungen</u> *(siehe S. 8 und 9 der TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| *despite higher rates of AEs leading to dose mitigation or interruption and higher rates of SAEs observed in patients treated with combination therapy versus monotherapy components*." (s. Abschnitt 2.4. Clinical safety). So war das häufigste unerwünschte Ereignis (UE) Fieber, für das in der Fachinformation zu Dabrafenib Behandlungs- und Prophylaxeempfehlungen angegeben werden (2); in der Studie COMBI-AD dauerte eine Fieberepisode in beiden Studienarmen im Median jeweils drei Tage an. Eine vollständige Auflösung der Fieberereignisse wurde bei 99% bzw. 97% im Kombinationstherapie-Arm bzw. Placebo-Arm dokumentiert (15).<br>In Relation zu den langfristigen positiven Effekten der adjuvanten Kombinationstherapie auf das Überleben und die Rezidivvermeidung sind die zeitlich begrenzt auftretenden, gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen von untergeordneter Bedeutung für den Patienten. Dies zeigen die Ergebnisse zur Lebensqualität, deren Evaluation mittels EQ-5D-Fragebogen als ein Ziel der Studie COMBI-AD vorab definiert war: Die adjustierten mittleren Veränderungen des EQ-5D-VAS-Score bezogen auf den Ausgangswert waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Studienarmen. Auch die statistische Auswertung zum EQ-5D-Nutzwert-Score (auch „Utility-Score") ergibt, dass während der 12-monatigen adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie die Lebensqualität nicht eingeschränkt wird (Tabelle 2, Tabelle 3, Abbildung 3) (26, 27).<br><br>Unabhängig davon, ob der EQ-5D-Fragebogen der Kategorie „Morbidität" oder der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" zugeordnet wird, belegen die Ergebnisse des Fragebogens, dass die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib im Vergleich mit Placebo nicht zu einer Beeinträchtigung des Gesundheitszustands führt. Desweitern ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der | […]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.<br><br>In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.<br><br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand" lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vermeidung von Rezidiven durch die adjuvante Therapie weniger rezidivbedingte Antitumortherapien durchgeführt werden. Damit werden langfristig betrachtet und unter besonderer Berücksichtigung der Effektivität von Dabrafenib + Trametinib die Nebenwirkungen nachfolgender Therapien in höherem Ausmaß vermieden als unter „beobachtendem Abwarten“.<br><br>Das IQWiG stellt fest, dass im Trametinib-Nutzendossier die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) lediglich deskriptiv dargestellt und keine Aussagen zum Zusatznutzen daraus abgeleitet werden. Das IQWiG definiert vier spezifische UE (Neoplasien, schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) und leitet daraus Nutzen bzw. Schaden von Dabrafenib + Trametinib gegenüber Placebo ab. Die gesonderte Bewertung der spezifischen UE induziert jedoch im Falle der adjuvanten Kombinationstherapie eine verfälschte Wahrnehmung zum Verträglichkeitsprofil von Dabrafenib und Trametinib, da die betreffenden Ereignisse doppelt erfasst und für die Ableitung eines Zusatznutzens bzw. Schadens herangezogen werden – sowohl bei der Bewertung der SUE bzw. schweren UE als auch als spezifische UE.<br><br>**Fazit:** In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Behandlungssituation und des kurativen Therapieeffekts rechtfertigen diese Nebenwirkungen aus Sicht von Novartis nicht die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. | in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>Im Ergebnis wird für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **5. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**<br><br>Das IQWiG gibt ausgehend von Zahlen aus der Dossierbewertung zu Nivolumab eine GKV-Zielpopulation von 1.196 bis 1.592 Patienten an. Hiervon unterscheidet sich die in den Dossiers zu Dabrafenib und Trametinib ermittelte GKV-Zielpopulation deutlich (748 bis 820 Patienten). Novartis hat sich daher nochmals intensiv mit der Thematik auseinandergesetzt:<br><br><u>Patienten mit neu diagnostiziertem Melanom im Stadium III:</u><br><br>Weitgehende Übereinstimmungen liegen bei den Berechnungen zu Patienten vor, deren Melanom im Stadium III neu entdeckt wird (Subgruppe 1 im Trametinib-Dossier). Im Nivolumab-Dossier wird ausgehend von der GEKID-Datenbank eine Gesamtinzidenz des Melanoms von 19.930 Fällen für das Referenzjahr angegeben (32) im Vergleich zu 21.900 Fällen im Trametinib-Dossier (basierend auf Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut) (13). Beim Anteil des Stadiums III innerhalb aller Stadien wird im Nivolumab-Dossier eine Obergrenze von 12,9% hinzugefügt. Diese Prozentzahl stammt aus einem Gutachten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, das als nichtöffentliche Quelle zitiert wurde (32, 33). Daher kann diese Quelle von Novartis nicht hinsichtlich ihrer Relevanz für die Ableitung der Patientenzahl für Dabrafenib + Trametinib überprüft werden. Für das Trametinib-Dossier kann diese Obergrenze daher keine Anwendung finden. | **Zu „5. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“**<br><br>2. Eckpunkte der Entscheidung<br><br>[…]<br><br>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 3 der TG)*<br><br>2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen<br><br>Insgesamt ist die Berechnung der Patientenzahlen nur teilweise nachvollziehbar und die Patientenzahlen sind insbesondere aufgrund eines sehr geringen Wertes für das Verhältnis der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III zu denjenigen, die im Krankheitsverlauf in dieses Stadium eintreten, als Unterschätzung anzusehen.<br><br>Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <u>Weitere Patienten:</u><br><br>Abgesehen von den neu diagnostizierten Patienten wurde zur Zielpopulation der adjuvanten Therapie mit Nivolumab eine Teilpopulation von Patienten hinzugefügt, *„die bereits in den Vorjahren diagnostiziert wurden (prävalente Patienten). Zu berücksichtigen sind demnach zum einen Patienten, die in den Vorjahren im Stadium I bzw. II diagnostiziert wurden und in dem Referenzjahr in das Stadium III oder IV übergehen (Gruppe B1).“*. Der IQWiG-Bericht zu Trametinib bezeichnet diese Gruppe unter Ausschluss der Patienten mit Stadium IV als „Patientengruppe 2“. Novartis kommentiert dies in Anbetracht des Wortlauts des Anwendungsgebietes zu Trametinib „*[…] Melanom-Patienten im Stadium III […] nach vollständiger Resektion*.“ wie folgt:<br><br>Aus der Publikation von Gershenwald et al. (2017) ist zu entnehmen, dass die Zuteilung einer Melanom-Erkrankung zu einem der Stadien I bis IV durch das Staging bei der initialen Diagnose fixiert wird (34). Dies ist nachvollziehbar, da die Stadien u. a. zur Einschätzung der Prognose dienen, welche sich bei Auftreten eines Rezidivs deutlich verschlechtert. Für das Rezidiv gibt es daher ein eigenes Klassifikationsschema (rTNM) (34): „*By definition, clinical and pathological classification according to the AJCC staging system occurs at the time of initial melanoma presentation. […] To accommodate staging for patients who have recurred, the eighth edition Principles of Cancer Staging chapter also includes an additional classification schema for patients who recur, rTNM, which is further divided into “r-clinical” (rcTNM) and “r-pathological” (rpTNM) stages. Such an approach may be useful to better characterize the extent of disease along the disease continuum in an* | der Patientenzahlen aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 21. Februar 2019 dar, welche daher für die Berechnung der Patientenzahlen herangezogen werden. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms umfasst die Krankheitsstadien III und IV. Unter Berücksichtigung der Patienten im Stadium III (3107 bis 3955), einem Anteil von 44 %[4] bis 46 %[5] von Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation und einem GKV-Anteil von 87,5 % ergeben sich ca. 1200 bis 1590 Patienten.<br><br>[4] Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, Von Bartenwerffer W, Wardelmann E et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. Br J Dermatol 2013; 168(4): 708-716.<br><br>[5] Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18(12): 3242-3249. |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| *individual patient with melanoma. […]"* In bisher publizierten prospektiven Untersuchungen und Registerstudien wurden Rezidive in der Regel nach den Kategorien Fernmetastasen-Rezidiv, Lymphknoten-Rezidiv und dermales bzw. lokales Rezidiv eingeteilt und ebenfalls nicht in die Stadien I bis IV (35-37). Auch die im Nivolumab-Dossier zitierten Quellen Rutkowski et al. und Romano et al. weisen bei ihrer Analyse der rezidivierten Melanome jeweils nur Häufigkeiten von 1) Lokalrezidiven oder In-Transit-Metastasen, 2) regionalen Lymphknoten-Metastasen und 3) Fernmetastasen aus (10, 38). Daher passt die Beschreibung der Melanom-Rezidive in der veröffentlichten Literatur– wie bereits im Dossier zu Trametinib beschrieben – nur selten zur Definition eines Melanoms im Stadium III. Grundsätzlich kommen Patienten mit Stadium-III-Melanom-Rezidiven nach vollständiger Resektion (vom IQWiG als „Patientengruppe 3" bezeichnet) für eine erneute adjuvante Therapie in Betracht. Entscheidend für die Anzahl dieser Teilpopulation ist der Anteil der vollständig resezierten Rezidivtumoren. Die SEER-Datenbank liefert außschließlich Daten zur vollständigen Resezierbarkeit für neu diagnostizierte Patienten in den Stadien I bis IV und nicht für den Rezidivfall. Hinsichtlich der Fallzahlberechnung zur IQWiG-Patientengruppe 3 widerlegen nachgelieferte Informationen im Rahmen der Anhörung die Annahme aus dem Nivolumab-Dossier zum Anteil resezierbarer Patienten bei lokalen/regionalen Rezidiven: „*Wir haben von der 238-Studie die Information, ob es danach noch eine kurative Resektion gab, Ja oder Nein. Es sind in beiden Armen ungefähr 30 Patienten, also circa 7 Prozent der Patienten, die noch eine Resektion hatten, alle anderen nicht.*" (39).<br><br>Fazit: Die vom IQWiG herangezogene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist insbesondere durch die Überschätzung der Patienten, die im rezidivierten | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Krankheitsstadium für eine adjuvante Therapie in Frage kommen zu hoch. Mangels geeigneter publizierter Daten für diese Patientenpopulation geht Novartis weiterhin entsprechend dem Trametinib-Dossier von einem Anteil von 1,4% in Relation zur Subgruppe 1 und somit 28 Patienten pro Jahr aus.<br><br><u>Anteil Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation:</u><br><br>Das IQWiG berechnet die GKV-Zielpopulation u. a. auf Basis der Annahme, dass 44% bis 46% der Patienten mit Melanom im Stadium III eine BRAF-V600-Mutation haben. Dieser Angabe liegen Zahlen von 44,9% (4), 44,0% (5) und 45% (40) zugrunde. Bei der Untersuchung von Menzies et al. (2012) handelt es sich jedoch um ein australisches Kollektiv, welches zudem keine Schnittmenge mit der Zielpopulation hat, da nur Patienten im Stadium IIIC oder IV ohne Möglichkeit zur Resektion eingeschlossen wurden (40). Die monozentrischen Untersuchungen von Heinzerling et al. (2013) und Schlaak et al. (2012) umfassten Kollektive aus Deutschland mit metastasiertem Melanom im Stadium IV, so dass hier ebenfalls die Schnittmenge zur Zielpopulation fehlt (4, 5).<br><br>Nach Einreichung der Trametinib-Dossiers wurde erstmals eine multizentrische deutsche Beobachtungsstudie publiziert, die auch Patienten mit Stadium IIIB und IIIC einschloss und somit einen Teil der Zielpopulation abbildet (3). Da Befunde von routinemäßig in 28 Zentren an 642 Patienten durchgeführten BRAF-Mutationstests erfasst und ausgewertet wurden, bildet diese Studie in besonderer Weise die deutsche Versorgungssituation ab. Bei 241 von 642 Patienten (38%) wurde eine | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| BRAF-V600-Mutation festgestellt.<br><br>Fazit: Aufgrund der neuen deutschen multizentrischen Daten, die die Versorgungsrealität abbilden, sowie der beiden deutschen monozentrischen Erhebungen ist der untere Wert zum Anteil der BRAF-V600-Mutation auf 38% und der obere Wert auf 45% der Patienten mit malignem Melanom festzulegen.<br><br>**Fazit:** Ausgehend von 2.039 Patienten der Subgruppen 1 (n=2.011) und 2 (n=28) resultieren nach Anwendung der neu ermittelten Spanne zum Anteil der BRAF-V600-Mutation (38% bis 45%) 775 bis 918 Patienten (Mittelwert: 847 Patienten), die für eine adjuvante Therapie des Stadium-III-Melanoms in Frage kommen. Nach Berücksichtigung des Anteils der GKV-versicherten Personen (87,4%) ergeben sich 677 bis 802 Patienten (Mittelwert: 740 Patienten) in der Zielpopulation. | |
| **6. Ergänzende Informationen**<br><br><u>Subgruppenanalyse für die AJCC8-Klassifikation:</u><br><br>Das IQWiG erachtet neben der AJCC7-Klassifikation auch die AJCC8-Klassifikation als Subgruppenmerkmal für die Nutzenbewertung als relevant. Im Modul 4 des Nutzendossiers wird darauf verwiesen, dass die Effekte hinsichtlich RFS auch in allen Subgruppen nach der neueren AJCC8-Klassifikation festgestellt wurden. Als publizierte Referenz steht hierzu eine Präsentation von Larkin et al. zur Verfügung (41). Im IQWiG-Bericht wird zudem folgendes festgestellt: „*Für den Endpunkt* | **Zu „6. Ergänzende Information**<br>**<u>Subgruppenanalyse für die AJCC8-Klassifikation:</u>“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>Begründung:<br><br>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.<br><br>In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| *Rezidive konnte dies für den 1. Datenschnitt aus den Angaben im Dossier bestätigt und eine Interaktion mit dem Merkmal Krankheitsstadium nach AJCC8-Klassifikation ausgeschlossen werden. Für alle anderen Endpunkte fehlen Subgruppenanalysen zum Krankheitsstadium nach aktueller AJCC8-Klassifikation*." Daher wurden für die entsprechenden Endpunkte die Interaktionstests nachträglich durchgeführt. Es wurden keine Effektmodifikationen (p-Wert <0,05) für das Subgruppenmerkmal AJCC8-Klassifikation festgestellt (Tabelle 4). Wie bereits im Nutzendossier ausgeführt, sind insbesondere nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal nicht mehr gewährleistet ist. Darüberhinaus können zufällig signifikante Ergebnisse auch durch die steigende Zahl an statistischen Tests entstehen.<br><br><u>Definition der UE von besonderem Interesse (AESI):</u><br><br>Das IQWiG weist darauf hin, dass aus den Studienunterlagen nicht abschließend für alle AESI hervorgeht, dass diese prädefiniert waren. Die AESI einschließlich der schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden Ereignisse in der COMBI-AD-Studie waren nach den Kriterien des gesamten Dabrafenib/Trametinib-Entwicklungsprogramms definiert. Die Definitionen werden im Rahmen dieser Stellungnahme zur Verfügung gestellt (42).<br><br><u>Definition protokollspezifischer SUE:</u><br><br>Das IQWiG stellt fest, dass für einige der protokollspezifischen SUEs, „*wie auffällige* | Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknoten-metastasen > 1 mm aufweisen.<br><br>Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC[2], Version 7).<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 6 der TG)*<br><br>[…]<br><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u><br><br>In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:<br><br>Die Studienpopulation der COMBI-AD deckt nicht vollständig die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III ab, da Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknoten-metastasen ≤ 1 |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| *Laborwerte, Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion, sowie die Augenerkrankungen CSR und RVO*“ aus den Studienunterlagen nicht hervorginge, ob diese auch entsprechend der üblichen Kriterien als ein SUE gewertet worden wären.<br><br>Im finalen Studienprotokoll der COMBI-AD-Studie (Stand: 31.05.2017) werden im Abschnitt 7.3.2.2 sieben Kriterien zu den SUE aufgelistet beginnend mit den üblichen Kriterien wie Tod (a.), lebensbedrohlich (b.), Hospitalisierung / verlängerte Hospitalisierung (c.). Die Aufzählung schließt mit protokollspezifischen SUE (g.). Aus der Art der Aufzählung (von a. bis g.) ist zu entnehmen, dass z. B. eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion auch ohne die protokollspezifischen Bedingungen als SUE zu werten war, wenn z. B. eine verlängerte Hospitalisierung aus dem Ereignis resultierte (43).<br><br>Insgesamt ist bei der Bewertung der Verträglichkeit zu berücksichtigen, dass die erweiterte, protokollspezifische Definition der SUE dazu führt, dass im Vergleich zur üblichen Definition der SUE mehr Ereignisse als SUE berichtet werden. Dazu gehören auch Ereignisse ohne direkte Patientenrelevanz (z.B. Laborwerte).<br><br><u>Ergebnisse zu Neoplasien:</u><br><br>Im klinischen Studienbericht wurden die Systemorganklasse (SOC) Neoplasien zusammen mit den anderen UE ausgewertet und somit für den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Therapie. Das IQWiG merkt hierzu an, dass neu aufgetretene Krebserkrankungen gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden sollten. Daraufhin hat Novartis eine Zusatzanalyse durchgeführt: Im | mm nicht in die Studie eingeschlossen wurden.<br><br>Für die Studienpopulation (Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm, Stadium IIIB und IIIC) zeigen sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Rezidive und RFS. Gleichzeitig ergibt sich in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium.<br><br>Für Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm liegen keine Daten vor. Jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für diese Patientenpopulation zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die vorliegenden Ergebnisse von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) ändern würden.<br><br>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm sowie IIIB und IIIC auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm zu übertragen.<br><br>Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III getroffen. |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 wurden Neoplasien bei 21 von 435 Patienten (5%) im Kombinationstherapie-Arm und bei 17 von 432 Patienten (4%) im Placebo-Arm als schwere UE berichtet (relatives Risiko 1,23; 95% KI [0,66 – 2,28]; p=0,5151) (44). Somit zeigte sich unverändert kein Unterschied zwischen den Studienarmen bei der SOC Neoplasien.<br><br><u>Abbrüche wegen UE:</u><br><br>In der Fußnote „m“ in Tabelle 16 des IQWiG-Berichts wird folgendes angegeben: „*unklar ob Dabrafenib + Trametinib abgebrochen wurde, oder nur eine der beiden Studienmedikationen...“.* In der entsprechenden Tabelle wurden alle Patienten dargestellt, bei denen mindestens eines der beiden Studienmedikamente wegen eines UEs abgebrochen wurde (114 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 12 Patienten im Placebo-Arm). Nur unwesentlich geringer sind die Zahlen zu den einzelnen Studienmedikationen: Bei 108 Patienten (24,8%) wurde Dabrafenib und bei 104 Patienten (23,9%) Trametinib wegen eines UEs abgebrochen (43).<br><br><u>Jahrestherapiekosten:</u><br><br>Das IQWiG bemerkt, dass Novartis die Jahrestherapiekosten mit 360 Tagen statt mit 365 berechnet hat. Dies trifft zu und ist dadurch zu erklären, dass die Behandlungsdauer auf Basis von 12 Monaten à 30 Tage (entsprechend der Packungsgrößen von Tafinlar® bzw. Mekinist®) berechnet wurde. | *(siehe S. 9 der TG)*<br><br>**Zu „6. Ergänzende Information**<br>**<u>Definition der UE von besonderem Interesse (AESI):</u>“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br><u>Nebenwirkungen</u><br><br>[…]<br><br>*Spezifische UE*<br><br>Im Detail traten unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥ 3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.<br><br>Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 8 der TG)*<br><br>**Zu „6. Ergänzende Information**<br>**Definition protokollspezifischer SUE:;**<br>**Abbrüche wegen UE:“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br>Nebenwirkungen<br><br>[…]<br><br>*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*<br><br>Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.<br><br>Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.<br><br>*(siehe S. 8 der TG)*<br><br>**Zu „6. Ergänzende Information <u>Jahrestherapiekosten:</u>“**<br><br>2.4 Therapiekosten<br><br>[…]<br><br><u>Behandlungsdauer</u> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden.<br><br>
<table>
<tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Behandlungs-modus</th><th>Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr</th><th>Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)</th><th>Behandlungs-tage/Patient/ Jahr</th></tr>
<tr><td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr>
<tr><td>Dabrafenib</td><td>über 12 Monate, 2 x täglich</td><td>365</td><td>1</td><td>365</td></tr>
<tr><td>Trametinib</td><td>über 12 Monate, 1 x täglich</td><td>365</td><td>1</td><td>365</td></tr>
<tr><td colspan="5">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td></tr>
<tr><td>Beobachtendes Abwarten</td><td colspan="4">Nicht bezifferbar</td></tr>
</table>
<br>[…]<br><br>(siehe S. 13 der TG)</td></tr>
</table>

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo

| **Endpunktkategorie**<br>**Endpunkt** | **Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo**<br>**Effektschätzer [95%-KI]**<br>**p-Wert**<br>**Wahrscheinlichkeit*** | **Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| **Gesamtüberleben** | Median: n.e. vs. n.e.<br>HR: 0,57 [0,42 – 0,79], p = 0,0006<br>Wahrscheinlichkeit: hoch | **Zusatznutzen,**<br>**Ausmaß: erheblich** |
| **Morbidität** | | |
| **Rezidivfreies Überleben** | Median: n.e. vs. 16,6 Monate<br>HR: 0,47 [0,39 – 0,58], p = $1{,}53*10^{-14}$<br>Wahrscheinlichkeit: hoch† | **Zusatznutzen,**<br>**Ausmaß: erheblich** |
| **Fernmetastasenfreies Überleben** | Median: n.e. vs. n.e.<br>HR: 0,51 [0,40 – 0,65], p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: hoch† | **Zusatznutzen,**<br>**Ausmaß: erheblich** |
| **Rezidivfreiheit** | Median: n.e. vs. 16,6 Monate<br>HR: 0,47 [0,39 – 0,57], p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: hoch | **Zusatznutzen,**<br>**Ausmaß: erheblich** |
| **Rezidivrate** | 37,9% [33,4 – 42,4%] vs.<br>57,4% [52,7 – 62,1%]<br>Differenz: -0,20 [-0,26 – -0,13],<br>p < 0,0001; Relatives Risiko: 0,66 [0,57 – 0,76]; Odds ratio 0,44 [0,33 – 0,58]<br>Wahrscheinlichkeit: hoch | **Zusatznutzen,**<br>**Ausmaß: erheblich** |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | | |
| **EQ-5D VAS-Score: Änderung zu Monat 12** | Adjustierter Mittelwert (Standardfehler):<br>0,14 (1,016) vs. -0,02 (1,178)<br>Differenz: 0,16 [-2,89 – 3,22]; p = 0,918 | **Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden** |
| **EQ-5D Utility-Score: Änderung zu Monat 12** | Adjustierter Mittelwert (Standardfehler):<br>-0,0037 (0,00863) vs. 0,0079 (0,01005)<br>Differenz: -0,0116 [-0,0376 – 0,0144];<br>p = 0,382 | **Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden** |
| **Verträglichkeit‡** | | |
| **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4)** | Patienten mit Ereignis: 41% vs. 14%<br>Zeit bis zum ersten Ereignis:<br>- Median jeweils nicht erreicht<br>- HR: 3,44 [2,57 – 4,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,29 [0,22– 0,39])<br>Wahrscheinlichkeit: hoch | **höherer Schaden,**<br>**Ausmaß: gering** |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** | Patienten mit Ereignis: 36% vs. 10%<br>Zeit bis zum ersten Ereignis:<br>- Median jeweils nicht erreicht<br>- HR: 4,01 [2,87 – 5,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,25 [0,18– 0,35]) | **höherer Schaden,**<br>**Ausmaß: gering** |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt | Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo<br>Effektschätzer [95%-KI]<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit* | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| | Wahrscheinlichkeit: hoch | |
| **Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** | Patienten mit Ereignis: 26% vs. 3%<br>Zeit bis zum ersten Ereignis:<br>- Median jeweils nicht erreicht<br>- HR: 9,90 [5,46 – 17,94], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,10 [0,06– 0,18])<br>Wahrscheinlichkeit: hoch | **höherer Schaden,**<br>**Ausmaß: gering** |

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† Bestätigt durch den für die EMA durchgeführten Datenschnitt vom 30. April 2018

‡ Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aller Schweregrade werden nicht als patientenrelevant angesehen und sind deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus der Studie COMBI-AD: Mittelwerte zum Nutzwert-Score („Utility-Score“) (43)

| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Erhebungs-zeitpunkt** | **Patienten mit auswertbarem EQ-5D-Fragebogen (n)** | | **Utility-Score: Mittelwert (SD)** | |
| | **Dabrafenib + Trametinib (N= 438)** | **Placebo (N = 432)** | **Dabrafenib + Trametinib (N= 438)** | **Placebo (N = 432)** |
| Baseline | 429 | 422 | 0,8577 (0,17633) | 0,8676 (0,17074) |
| Monat 3 | 381 | 365 | 0,8477 (0,18275) | 0,8469 (0,18313) |
| Monat 6 | 363 | 298 | 0,8526 (0,19211) | 0,8646 (0,17719) |
| Monat 9 | 342 | 253 | 0,8622 (0,17985) | 0,8617 (0,18349) |
| Monat 12 | 337 | 236 | 0,8598 (0,18607) | 0,8770 (0,18386) |
| Monat 15 | 318 | 208 | 0,8556 (0,20660) | 0,8654 (0,17894) |
| Monat 18 | 304 | 198 | 0,8721 (0,17974) | 0,8759 (0,17763) |
| Monat 21 | 272 | 176 | 0,8737 (0,20540) | 0,8683 (0,19176) |
| Monat 24 | 254 | 172 | 0,8765 (0,19379) | 0,8841 (0,16320) |
| Monat 30 | 233 | 165 | 0,8850 (0,18976) | 0,8813 (0,17941) |
| Monat 36 | 186 | 132 | 0,8735 (0,19285) | 0,8784 (0,18608) |
| Monat 42 | 103 | 84 | 0,8738 (0,20759) | 0,9100 (0,16369) |
| Monat 48 | 42 | 31 | 0,9261 (0,11190) | 0,8996 (0,13486) |
| Monat 54 | 7 | 3 | 0,9566 (0,07417) | 0,9380 (0,10739) |
| Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; SD, Standardabweichung | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus der Studie COMBI-AD: Veränderung Nutzwert-Score („Utility-Score“) gegenüber Baseline (43)

| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D** | | |
|---|---|---|
| **Utility-Score: Veränderung gegenüber Baseline*** | **COMBI-AD** | |
| | **Dabrafenib + Trametinib (N= 438)** | **Placebo (N = 432)** |
| **Zeitpunkt: Monat 3** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 381 | 365 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 373 | 359 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0138 (0,00749) | -0,0204 (0,00765) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | 0,0067 [-0,0144 – 0,0277]; p = 0,534 | |
| **Zeitpunkt: Monat 6** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 363 | 298 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 356 | 294 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0088 (0,00816) | -0,0077 (0,00887) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0011 [-0,0248 – 0,0225]; p = 0,926 | |
| **Zeitpunkt: Monat 9** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 342 | 253 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 335 | 250 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0025 (0,00813) | -0,0019 (0,00922) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0006 [-0,0247 – 0,0236]; p = 0,963 | |
| **Zeitpunkt: Monat 12** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 337 | 236 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 330 | 233 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0037 (0,00863) | 0,0079 (0,01005) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0116 [-0,0376 – 0,0144]; p = 0,382 | |
| **Zeitpunkt: Monat 15** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 318 | 208 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 311 | 205 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0068 (0,00943) | 0,0024 (0,01142) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0092 [-0,0383 – 0,0199]; p = 0,534 | |
| **Zeitpunkt: Monat 18** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 304 | 198 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 297 | 195 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0002 (0,00878) | 0,0042 (0,01060) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0040 [-0,0310 – 0,0231]; p = 0,774 | |
| **Zeitpunkt: Monat 21** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 272 | 176 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 267 | 175 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0053 (0,00939) | -0,0065 (0,01126) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | 0,0119 [-0,0169 – 0.0407]; p = 0,419 | |
| **Zeitpunkt: Monat 24** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 254 | 172 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 250 | 170 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0058 (0,00881) | 0,0118 (0,01050) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0061 [-0,0330 – 0,0208]; p = 0,658 | |
| **Zeitpunkt: Monat 30** | | |

| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D | | |
|---|---|---|
| **Utility-Score: Veränderung gegenüber Baseline*** | **COMBI-AD** | |
| | **Dabrafenib + Trametinib (N= 438)** | **Placebo (N = 432)** |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 233 | 165 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 230 | 163 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0149 (0,00945) | 0,0058 (0,01122) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | 0,0091 [-0,0197 – 0,0379]; p = 0,536 | |
| **Zeitpunkt: Monat 36** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 186 | 132 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 185 | 130 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0026 (0,01137) | -0,0054 (0,01348) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | 0,0080 [-0,0266 – 0,0426]; p = 0,651 | |
| **Zeitpunkt: Monat 42** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 103 | 84 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 102 | 83 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | -0,0078 (0,01463) | 0,0209 (0,01630) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0287 [-0,0717 – 0,0142]; p = 0,190 | |
| **Zeitpunkt: Monat 48** | | |
| Patienten mit Utility-Score (n) | 42 | 31 |
| Patienten mit Utility-Score zu jedem Zeitpunkt (n) | 41 | 30 |
| Adjustierter Mittelwert (Standardfehler) | 0,0212 (0,01342) | 0,0314 (0,01550) |
| Differenz [95%-KI]; p-Wert† | -0,0102 [-0,0501 – 0,0297]; p = 0,617 | |

* Kovarianzanalyse adjustiert bezüglich Baseline-Scores, gemischtes Modell mit Messwiederholungen unter Verwendung des Zeitpunktes, der Behandlungsgruppe, sowie Interaktionstermen für Baseline-Score * Zeitpunkt sowie Gruppe * Zeitpunkt als festen Effekte (Wiederholungsfaktor Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungseinheit) und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Zeitpunkte mit n ≥ 20 wurden in das Modell einbezogen.

Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall

Tabelle 4: Subgruppenanalysen zu den AJCC8-Stadien* (44)

| **Endpunkt** | **Interaktionstest (p-Wert)‡** |
|---|---|
| Gesamtüberleben | 0,746 |
| Fernmetastasenfreies Überleben† | 0,148 |
| Rezidivfreiheit | 0,690 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) | 0.686 |
| Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 0,737 |
| Schwerwiegende UE | 0,719 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 0,694 |

* Patientenzahlen (Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo): Stadium IIIA n = 50 vs. 39; Stadium IIIB n = 145 vs. 154; Stadium IIIC n = 217 vs. 214; Stadium IIID n = 22 vs. 17; unbekannt n = 4 vs. 8

† berechnet für den letzten verfügbaren Datenschnitt, d. h. 30.04.2018

‡ berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell

Abkürzungen: AJCC8, American Joint Committee on Cancer 8th edition; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, Visuelle Analogskala,

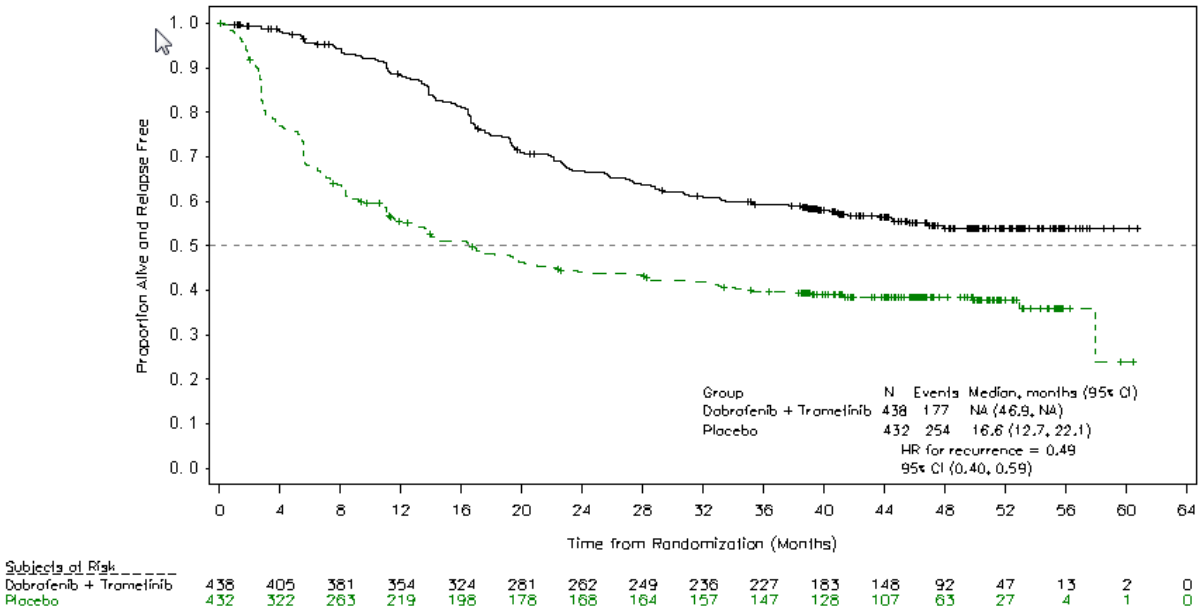


***Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studie COMBI-AD: Datenschnitt am 30. April 2018 (45)***

Kaplan-Meier-Kurven: Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten bzw. 42 Monaten.

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten, NA, nicht erreicht.

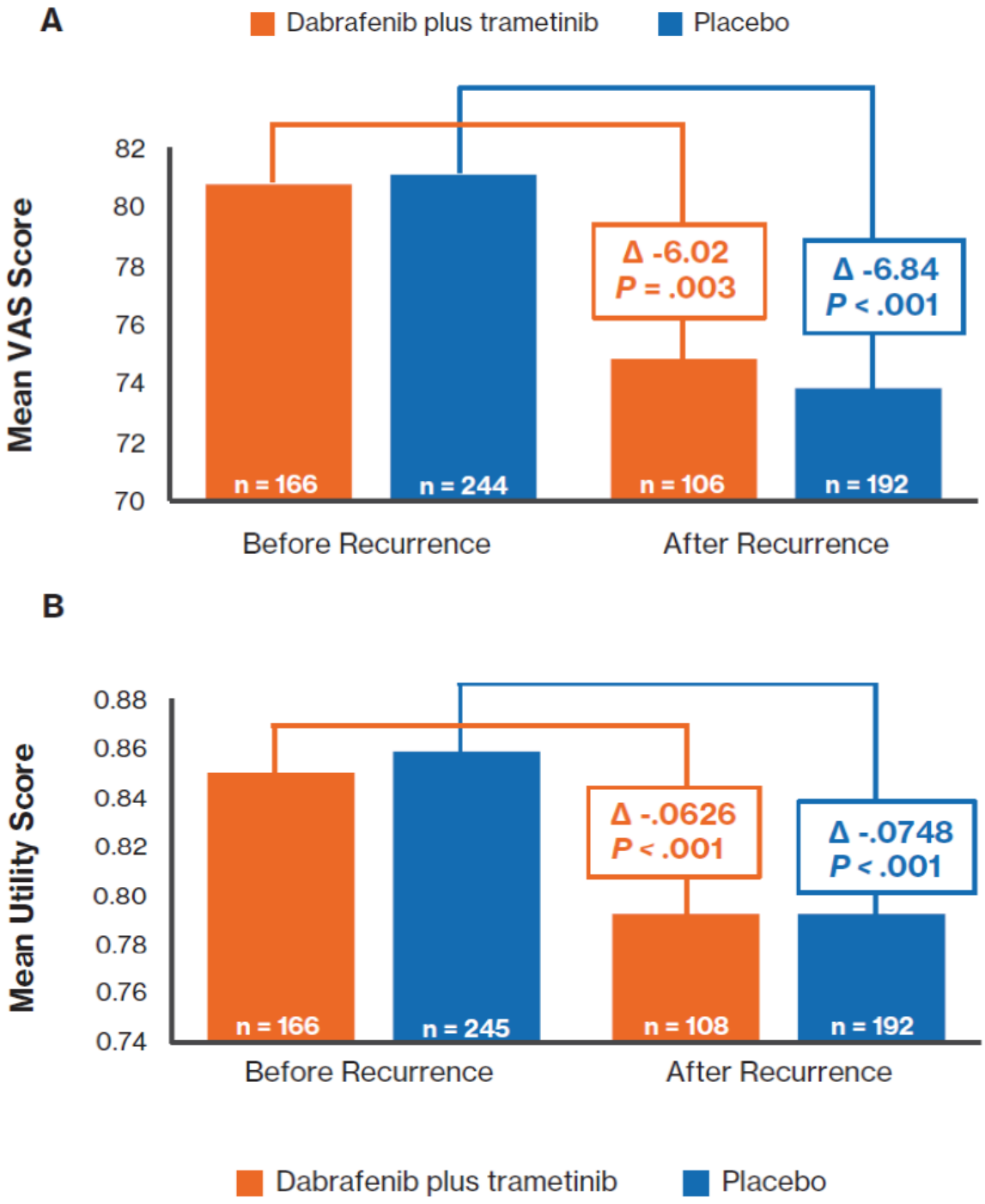


Abbildung 2: Mittlere EQ-5D-VAS (A) und Nutzwert-Scores (B) vor und nach Rezidiv* (27)

*Unabhängig davon, ob das Rezidiv vor oder nach dem Ende der Therapie auftrat; die p-Werte wurden unter Verwendung des Paardifferenztests (“paired t-Test”) berechnet.

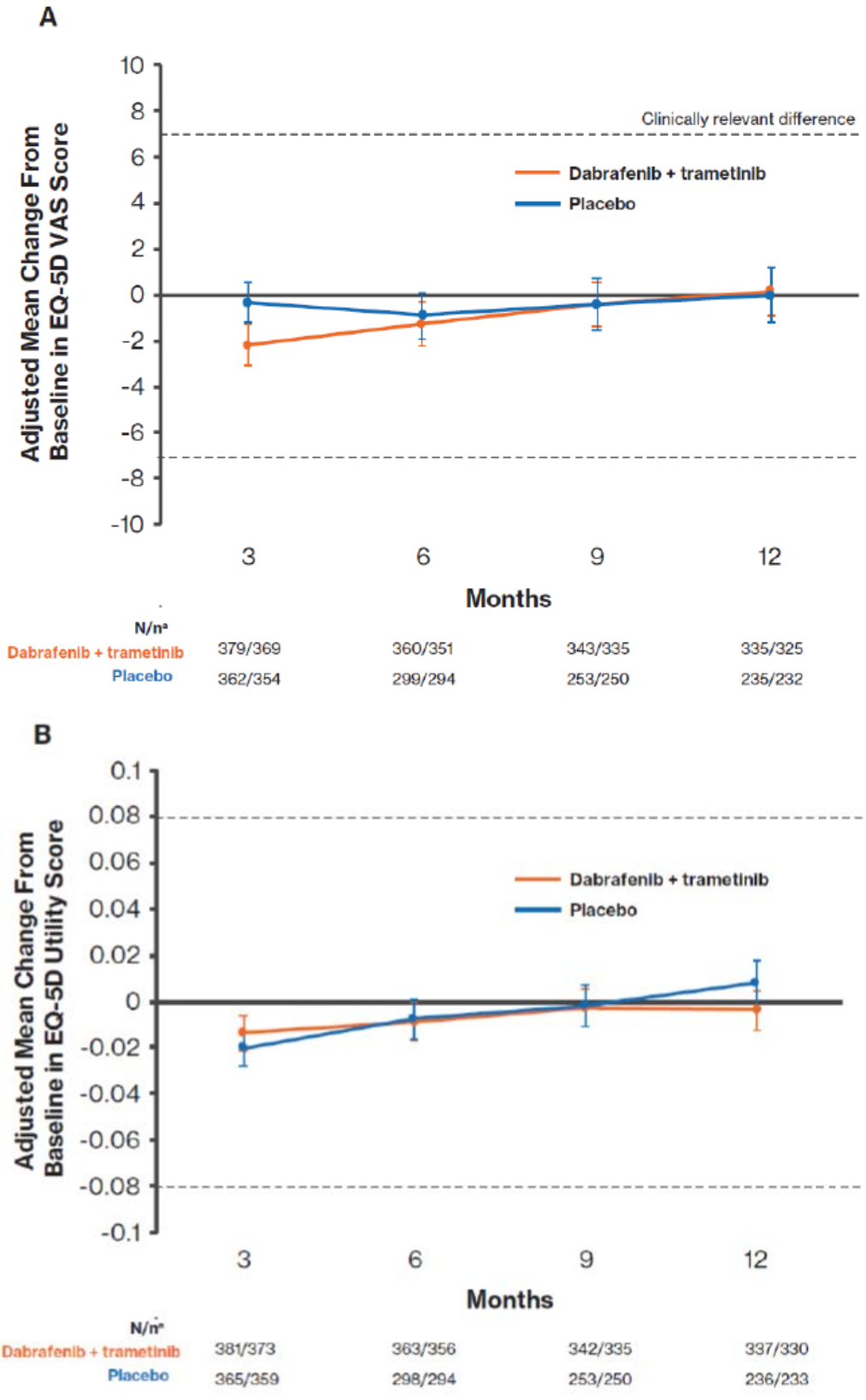


Abbildung 3: Ergebnisse zum Endpunkt HRQoL (EQ-5D VAS- (A) und Utility-Score (B))“: Adjustierte mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (erste 12 Monate) (27).

**Referenzen:**


1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist Filmtabletten. Stand: August 2018.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar Hartkapseln. Stand: August 2018.
3. Hartmann A, Schirmacher P, Sterlacci W, Koch W, Liesenfeld DB, Schif B, et al. BRAF mutation testing in melanoma: results from a German observational multicenter study. Virchows Arch. 2019;474(1):71-8.
4. Heinzerling L, Baiter M, Kuhnapfel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A, et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. Br J Cancer. 2013;109(11):2833-41.
5. Schlaak M, Bajah A, Podewski T, Kreuzberg N, von Bartenwerffer W, Wardelmann E, et al. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients. Br J Dermatol. 2013;168(4):708-16.
6. Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both? Curr Oncol Rep. 2011;13(6):479-87.
7. Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. Clin Cancer Res. 2011;17(7):1658-63.
8. Eggermont AM, Suciu S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. Eur J Cancer. 2016;55:111-21.
9. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clin Epidemiol. 2016;8:109-22.
10. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010;28(18):3042-7.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
12. Nading MA, Balch CM, Sober AJ. Implications of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(3):142-7.
13. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Trametinib (Mekinist®) Modul 3 A - Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Stand: 21.09.2018. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2668/2018-09-21_Modul3A_Trametinib.pdf.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1 - Juli 2018. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL 2018. Abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf.
15. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Trametinib (Mekinist®) Modul 4 - Kombinationstherapie mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Stand: 24.09.2018. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2670/2018-09-24_Modul4A_Trametinib.pdf.
16. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Mekinist and Tafinlar. Procedure No. EMEA/H/C/WS1274. EMA/550929/2019. Stand: 26.07.2018. Abrufbar unter:

https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlickeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 697 Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 20.12.2018. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-60_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlickeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 684 Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29.11.2018. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf.
19. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2010;17(10):2764-72.
20. Hyngstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Mungovan KS, et al. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. Melanoma Res. 2013;23(4):290-7.
21. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. Cancer. 2010;116(22):5138-49.
22. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. Eur J Cancer. 2017;85:122-32.
23. Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjödén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. Psycho-Oncology. 1992;1(2):71-8.
24. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Arch Dermatol. 2009;145(12):1415-27.
25. Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. Qual Life Res. 1993;2(3):193-203.
26. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in resected, high-risk, BRAF V600E/K–mutant melanoma treated with dabrafenib plus trametinib or placebo (COMBI-AD): an analysis of the randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 (accepted for publication).
27. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M. Effect on Health-Related Quality of Life of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAF-mutant melanoma. Presented at ASCO. 2018.
28. Fluck M, Garbe C. Adjuvante Strategien bei Hochrisikomelanomen. Der Onkologe. 2014;20(6):555-67.
29. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015;26(8):1547-73.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 27.11.2015. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf.

32. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 I Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Stand: 27.08.2018. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2531/2018-08-27_Modul3I_Nivolumab.pdf.
33. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Adjuvante Therapie des Melanoms: Behandlungsbedarf und bisherige Behandlungspraxis - Abschätzung des Behandlungsbedarfs auf der Grundlage von Zahlen des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Gutachten. Tübingen: Zentrum für Dermatoonkologie. 2017.
34. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-92.
35. Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, Zhou Q, Ariyan CE, Brady MS, et al. Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017;24(4):939-46.
36. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(9):1468-74.
37. Podlipnik S, Carrera C, Sanchez M, Arguis P, Olondo ML, Vilana R, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: A prospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):516-24.
38. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. Memo. 2014;7(2):83-6.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung vom 7. Januar 2019 gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG). 2019. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-381/2019-01-07_Wortprotokoll_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf.
40. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3242-9.
41. Larkin J, Hauschild A, Santinami M, al. e. Dabrafenib plus trametinib as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on American Joint Committee on Cancer Version 8 Classification. Presented at ASCO. 2018; Abstract #9591.
42. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Trametinib-Dabrafenib combo AESI terms_MedDRA 19.0_WSQCed_2QC-ES.xlsx. 2016.
43. Novartis Pharmaceuticals Corporation. COMBI-AD: A Phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. Clinical Study Report, p01. Oct 12 2017.
44. Novartis Pharma GmbH. COMBI-AD: A Phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. Zusatzauswertungen. Januar 2019.
45. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information adopted 31-May-2018. 2018.

## 5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| | |
|---|---|
| Datum | 18.01.2019 |
| Stellungnahme zu | Trametinib/ Mekinist® |
| Stellungnahme von | medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: medac

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Trametinib, Handelsname Mekinist, 2018-10-01-D-384<br><br>Punkt 1: Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beobachtendes Abwarten.<br><br>Mit Nivolumab steht ein zugelassenes Medikament seit August 2018 in dem Anwendungsgebiet: Adjuvante Melanomtherapie zur Verfügung. Der Beginn zum Nutzenbewertungsverfahren Trametinib startete am 01.10.2018. Dies bedeutet, dass zum Start des Nutzenbewertungsverfahrens, mit dem Wirkstoff Nivolumab bereits ein zugelassenes Arzneimittel für die Indikation adjuvante Melanomtherapie auf dem Markt vertreten war.<br><br>Vor diesem Hintergrund ist beobachtendes Abwarten als ZvT ungeeignet.<br><br>Bitte überprüfen Sie eine mögliche Änderung der ZvT.<br><br>Punkt 2: Informationen des G-BA zur ZvT<br><br>Der G-BA stellt eine veraltete Recherche zur Bestimmung der ZvT von Trametinib zur Verfügung, diese wurde im Oktober 2016 durchgeführt. Im Verfahren Nivolumab 2018-09-01-D-386 existiert eine aktuellere Recherche des G-BA zu dem Indikationsfeld adjuvante Melanomtherapie, also für die gleiche Indikation.<br><br>Bitte erläutern Sie die offensichtliche Diskrepanz bezüglich der Aktualität der beiden unterschiedlichen Verfahren Nivolumab und | **Zu „Punkt 1: Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beobachtendes Abwarten."**<br><br>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie<br><br>[…]<br><br><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u><br><br>zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Nivolumab sowie Pembrolizumab zur Verfügung.<br><br>Keiner der Wirkstoffe ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen.<br><br>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.<br><br>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:<br><br>- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019<br><br>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. |

Stellungnehmer: medac

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Trametinib, welche nur mit einem Monat Unterschied in die Nutzenbewertung gestartet sind. | Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br><br>Für die Patienten im Anwendungsgebiet stehen darüber hinaus seit Juli 2018 der Wirkstoff Nivolumab und seit Dezember 2018 der Wirkstoff Pembrolizumab zur Verfügung. Da die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab keine Einschränkung hinsichtlich einer BRAF-Mutation haben, kommen Nivolumab und Pembrolizumab auch für die hier vorliegende Teilpopulation der Patienten mit BRAF-Mutation infrage.<br><br>Für Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber beobachtendem Abwarten mit Beschluss vom 21. Februar 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.<br><br>Mit Nivolumab und Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet somit weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms jedoch noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. |

Stellungnehmer: medac

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | Die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.<br><br>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br><br>In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 4 und 5 der TG)*<br><br>**Zu „Punkt 2: Informationen des G-BA zur ZvT“**<br><br>4. Verfahrensablauf<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. August 2016, eingegangen am 1. September 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Dezember 2016 statt. |

Stellungnehmer: medac

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>[…]<br>Zeitlicher Beratungsverlauf<br><table>
<tr><th>Sitzung</th><th>Datum</th><th>Beratungsgegenstand</th></tr>
<tr><td>Unterausschuss Arzneimittel</td><td>25. Oktober 2016</td><td>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie</td></tr>
<tr><td>AG § 35a</td><td>5. Februar 2019</td><td>Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung</td></tr>
<tr><td>Unterausschuss Arzneimittel</td><td>11. Februar 2019</td><td>Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen</td></tr>
<tr><td>AG § 35a</td><td>19. Februar 2019<br>5. März 2019</td><td>Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens</td></tr>
<tr><td>Unterausschuss Arzneimittel</td><td>12. März 2019</td><td>Abschließende Beratung der Beschlussvorlage</td></tr>
<tr><td>Plenum</td><td>22. März 2019</td><td>Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL</td></tr>
</table>
[…]<br>(siehe S. 15 und 16 TG)</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

## Literaturverzeichnis

## 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

| | |
|---|---|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Dabrafenib (Tafinlar®)<br>Vorgangsnummer 2018-10-01-D-383<br><br>in Kombination mit<br><br>Trametinib (Mekinist®)<br>Vorgangsnummer 2018-10-01-D-384<br><br>Novartis Pharma GmbH<br><br>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die beiden Wirkstoffe. |
| Stellungnahme von | Roche Pharma AG |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Am 02.01.2019 wurde die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion veröffentlicht (1).<br><br>In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG auf Seite 49/50 den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) mit folgender Begründung nicht ein: “Bei der Betrachtung einer Ereigniszeitanalyse des Rezidivs (RFS) ist es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung – für den Krankheitsverlauf – eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Daher wird der Anteil der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Analyse zum RFS, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird ergänzend dargestellt” (1).<br><br>**Anmerkung**<br>1. Berücksichtigung von RFS ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse<br>Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung der Morbidität auf einen von ihm definierten Endpunkt „Rezidive“. Es berücksichtigt nicht den | **Zu „Anmerkung“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…] |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| wissenschaftlich anerkannten und etablierten ereignisgetriebenen Endpunkt RFS.<br><br>1.1 Rationale für Endpunktdefinitionen und Analysen<br>Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung der Morbidität auf einen von ihm definierten Endpunkt „Rezidive“. Der vom IQWiG definierte Endpunkt umfasst auf Einzelereignisebene alle Ereignisse, die auch in dem im Dossier dargestellten Endpunkt RFS enthalten sind. Es berücksichtigt für die Bewertung jedoch nur die Rate dieser Ereignisse. Das Vorgehen des IQWiGs widerspricht für Roche dem allgemeinen medizinischen Konsens und dem üblichen Vorgehen in der onkologischen Praxis. Die Beurteilung adjuvanter Therapien erfolgt maßgeblich nach Endpunkten (wie RFS oder krankheitsfreies Überleben [DFS]), die mit einer Time-to-Event-Analyse ausgewertet werden (2, 3).<br><br>1.2 Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant<br>Grundsätzlich sind die Standardendpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien Time-To-Event-Endpunkte und keine Rate. Der Endpunkt RFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Komponenten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt (2–5). Das rezidivfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod (6). Zusätzlich können Zweitmalignome gleicher oder auch anderer Tumorentitäten berücksichtigt werden. Der Endpunkt RFS umfasst das Auftreten eines Ereignisses und dessen zeitliche Dimension. Beide Komponenten sind für die Patienten relevant.<br>In der Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung von RFS in Form einer Time-to-Event-Analyse, heißt es, es sei unklar, welche Bedeutung – für den Krankheitsverlauf – eine Verschiebung im | <u>Morbidität</u><br><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*<br><br>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.<br><br>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:<br><br>- Lokales / regionales Rezidiv<br>- Fernmetastasen<br>- Zweites primäres Melanom<br>- Tod (jeglicher Ursache)<br><br>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).<br><br>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs habe.<br>Für Patienten macht es einen Unterschied, ob das Rezidiv nach 1 Jahr, nach 5 oder 10 Jahren oder später auftritt. Das Auftreten von Rezidiven führt zu weiteren belastenden therapeutischen Maßnahmen wie z.B. Operationen, Radiotherapien und weiteren systemischen Therapien. Je früher Rezidive eintreten, desto kürzer ist die Zeit ohne Beeinträchtigung und je früher ein Fernrezidiv auftritt, desto früher ändert sich die Lebensperspektive der Patienten, denn sie befinden sich unumkehrbar im palliativen Therapiesetting.<br><br>1.3 Stellenwert des Endpunkts RFS<br>In Situationen, in denen eine Heilung das Therapieziel darstellt, empfiehlt die EMA explizit RFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention (6). RFS und die Auswertung mittels Time-to-event-Analyse ist daher bei einem Großteil adjuvanter klinischer Studien ein gebräuchlicher und allgemein akzeptierter Endpunkt (7–10).<br>Auch für medizinische Experten und Fachgesellschaften ist RFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen wird (11). In anderen Fällen hat das IQWiG den Endpunkt RFS in Form einer Time-to-Event-Analyse und nicht die Ereignisrate als Endpunkt für die Beurteilung der Morbidität adjuvanter Therapie herangezogen (12). Im Beschluss zum Arzneimittel Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) ging der Endpunkt DFS in Form einer Time-to-Event-Analyse zudem als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ein (13).<br><br>Deshalb ist aus medizinischer Sicht der Endpunkt RFS, ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse, der adäquate Endpunkt zur Beurteilung des Vorteils der adjuvanten Therapie im Melanom. | Abwarten) zugrunde.<br><br>Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.<br><br>*Rezidive (Ereignisrate)*<br><br>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>*Rezidivfreies Überleben (RFS)*<br><br>Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>*(siehe S. 6 und 7 der TG)*<br><br>[…] |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Fazit**<br>Aus Sicht von Roche sollte der ereignisgetriebene Endpunkt RFS, ausgewertet in Form einer Time-to-Event-Analyse, zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.<br><br>**Punkt 2: Fehlender Informationsgewinn durch ein Spiegeldossier**<br><br>Laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Kapitel 5, § 1 Abs. 2 Nr. 2 wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 und 6 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt, die<br>Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung<br>ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht worden sind und die nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet nach § 2 Absatz 2 erhalten haben. Bei einer Indikationserweiterung auf Basis einer größeren Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ist von einer Dossierpflicht auszugehen. Es ist der Roche Pharma AG bewusst, dass aus formalen Gründen bei einer Änderung der Indikation und entsprechender Aktualisierung der Fachinformationen von zwei Kombinationspräparaten zwei getrennte Dossiers zur Nutzenbewertung vorzulegen sind. Dies hat zur Folge, dass zwei Spiegeldossiers mit identischen Daten eingereicht werden müssen, und von IQWiG und G-BA auch diese beiden Dossiers mit den identischen Daten bewertet werden müssen, ohne dass dies zu einem zusätzlichen Informationsgewinn führt.<br><br>Angelehnt an das Vorgehen bei der mündlichen Anhörung wäre es aus | <u>Gesamtbewertung</u><br>[…]<br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br>[…]<br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)*<br><br>**Zu „Punkt 2: Fehlender Informationsgewinn durch ein Spiegeldossier“**<br>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Trametinib nach § 35a SGB V. |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Sicht der Roche Pharma AG wünschenswert, dass in einem solchen Fall nur ein Dossier zur Nutzenbewertung vorzulegen wäre. | |

**Literaturverzeichnis**


1. IQWiG. Nutzenbewertung Dabrafenib Melanom Adjuvanz; 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2669/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dabrafenib-D-383.pdf.
2. Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. J Natl Cancer Inst 2018; 110(1).
3. Punt CJA, Buyse M, Köhne C-H, Hohenberger P, Labianca R, Schmoll HJ et al. Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. J Natl Cancer Inst 2007; 99(13):998–1003.
4. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. Ann Oncol 2015; 26(5):873–9.
5. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. J Clin Oncol 2007; 25(15):2127–32.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5; 2017. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en-0.pdf [zuletzt geprüft am: 15.10.2018].
7. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 2016; 375(19):1845–55.
8. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017; 377(19):1824–35.
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017; 377(19):1813–23.
10. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2018; 19(4):510–20.
11. DGHO. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; 2010.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 437 Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau - Abschlussbericht A10-03 [online].; 2016; URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung); 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

## 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|---|---|
| Datum | 23.01.2019 |
| Stellungnahme zu | Trametinib (Mekinist®) |
| Stellungnahme von | *vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*<br>*Hausvogteiplatz 13*<br>*10117 Berlin*<br>*Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Hintergrund**<br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Trametinib (Mekinist®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.<br>Trametinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA beobachtendes Abwarten fest.<br>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus der Gesamtabwägung von positiven Effekten beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven sowie von negativen Effekten bei Nebenwirkungen. | |
| **Endpunkte "Rezidivfreies Überleben" (RFS), „Fernmetastasenfreies Überleben“ (DMFS) und „Rezidive sind unmittelbar patientenrelevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen**<br>Kritisch festzustellen ist, dass das IQWiG die positiven Effekte im | **Zu „Endpunkte "Rezidivfreies Überleben" (RFS), „Fernmetastasenfreies Überleben“ (DMFS) und „Rezidive sind unmittelbar patientenrelevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Endpunkt „Rezidivfreies Überleben" (RFS) in seiner Bewertung nicht eingeschlossen hat. Das IQWiG begründet zunächst, dass Rezidive patientenrelevante Ereignisse sind, da das Auftreten das Scheitern des Heilungsversuchs durch den kurativen Therapieansatz bedeutet. Bei der Betrachtung des zeitadjustierten Endpunktes „Rezidivfreies Überleben“ sei es jedoch möglich, dass ein Vorteil der Therapie allein aufgrund (möglicherweise „geringfügiger“) unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bestünde. Laut IQWiG sei es dabei unklar, welche Bedeutung die Verschiebung eines Rezidivs habe. Aus diesem Grund stuft das IQWiG nur den Endpunkt "Rezidive" als grundsätzlich geeignet ein und lehnt RFS ab.<br><br>Das **Vorgehen des IQWiG** ist nach Auffassung des vfa insgesamt **nicht sachgerecht**. Der Endpunkt **"Rezidivfreies Überleben" (RFS)** ist nach Auffassung des vfa **unmittelbar patientenrelevant** und daher **in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen**. Alle Komponenten des kombinierten Endpunkts RFS sind patientenrelevant, welches auch der Einschätzung des IQWiG entspricht. Aus Sicht des vfa ist für den Fall, dass Ereignisse als patientenrelevant eingestuft werden, auch zwingend die Zeit bis zu den entsprechenden Ereignissen als patientenrelevant anzusehen. Eine nachfolgende Bewertung der klinischen Relevanz möglicher Unterschiede bleibt davon unberührt. Nach Auffassung des vfa resultiert die Ablehnung des Endpunkts durch das IQWiG aus einer höchst fragwürdigen Vermengung der Bewertungen von Patientenrelevanz und klinischer Relevanz des Endpunkts und ist deshalb nicht | […]<br><br><u>Morbidität</u><br><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*<br><br>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.<br><br>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:<br><br>- Lokales / regionales Rezidiv<br>- Fernmetastasen<br>- Zweites primäres Melanom<br>- Tod (jeglicher Ursache)<br><br>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).<br><br>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| sachgerecht. Zugleich ist es bei der Analyse onkologischer Studien in der Nutzenbewertung seit Jahren ein etablierter Standard, die Ergebnisse als zeitadjustierte Analysen zu berichten und zu akzeptieren. Es ist somit nicht sachgerecht, dass das IQWiG die relevanten Informationen aus der zeitadjustierten Analyse beim Rezidivfreies Überleben ausgeschlossen hat.<br><br>Das IQWiG argumentiert bei der Betrachtung der zeitadjustierten Analysen bis zum Rezidiv, dass es angeblich unklar sei, welche Bedeutung eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs hat. Dieser Argumentation kann insbesondere deshalb nicht gefolgt werden, da die **Unterschiede beim Rezidivfreien Überleben sehr groß** sind (HR: 0,49 [0,40; 0,59], p-Wert < 0,001 im 2. Datenschnitt) und **zugleich auch signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben vorliegen**. Es erscheint daher weder nachvollziehbar noch sachgerecht, die Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einzuschließen.<br><br>Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass zeitadjustierte Analysen zu ereignisgetriebenen Endpunkten wie RFS oder DFS **vom G-BA als unimittelbar patientenrelevant eingestuft und der Nutzenbewertung berücksichtigt** wurden (operationalisiert als Krankheitsfreies Überleben, DFS; Beschluss zu Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung vom 18.02.2016 sowie in der adjuvanten Behandlung vom 29.12.2018). Die zeitadjustierten Analysen mit RFS bzw. DFS ermöglichen (im Gegensatz zu den Rezidivraten) laut G-BA auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle. Der | + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.<br><br>Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.<br><br>*Rezidive (Ereignisrate)*<br><br>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>*Rezidivfreies Überleben (RFS)*<br><br>Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>*(siehe S. 6 und 7 der TG)* |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Ausschluss der Daten zum Endpunkt RFS steht somit **im Widerspruch zur bestehen Verfahrenspraxis des G-BA**.<br><br>Die Relevanz der Endpunkte RFS bzw. DFS lässt auch zudem auch durch die Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren und den darin vorgebrachten Voten der medizinischen Fachgesellschaften ableiten.<br><br>Insgesamt ist festzustellen, dass der Ausschluss des Endpunktes RFS nicht sachgerecht ist. Die Ergebnisse dieses Endpunktes sollten vom G-BA in seiner Bewertung eingeschlossen werden. | […]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br><br>[…]<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| | |
|---|---|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Trametinib (Melanom), Nr. 697, A18-60, Version 1.0, Stand: 20.12.2018 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **<u>Einleitung</u>**<br><br>Die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) stieg in verschiedenen europäischen Ländern, ebenso wie in Deutschland, über die letzten Jahrzehnte stark an (1). In Deutschland traten im Jahr 2013 20.042 Neu-<br>erkrankungen auf, 3042 Menschen starben an einem Melanom (2). Die komplette operative Entfernung bewirkt bei einem großen Teil der Patienten eine definitive Heilung der Erkrankung.<br><br>Anders als in Frühstadien des MM ist die Prognose in fortgeschrittenen Stadien auch nach kompletter Resektion und ggf. Lymphadenektomie ungünstig. Für Patienten mit Lymphknotenbefall im Stadium IIIA, IIIB und IIIC wird ein rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) nach fünf Jahren jeweils von etwa 63 %, 32 % und 11 % berichtet (3).<br><br>Mit dem Ziel, die Prognose zu verbessern, wurden für Patienten im Stadium III und im resektablen Stadium IV adjuvante Therapien entwickelt. Interferon alfa war lange Zeit der einzige in Deutschland zugelassene Wirkstoff, der zu einer signifikanten Verlängerung des RFS führte. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) wurde jedoch nur in einem Teil der klinischen Studien nachgewiesen. Da der geringen Wirksamkeit eine erhebliche Toxizität gegenübersteht, wird in deutschen (1) und europäischen Leitlinien (4) für Interferon alfa jedoch nur noch eine relative Indikation gesehen.<br><br>Ab 2011 haben sich die Standards der systemischen medikamentösen Therapie des MM grundlegend geändert.<br><br>Die Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| führen in der metastasierten Situation zu einer Verlängerung des OS und Verbesserung des Langzeitüberlebens. Nivolumab ist gegenüber Ipilimumab hinsichtlich einer Verlängerung des OS und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) bei deutlich geringerer Toxizität überlegen (5).<br><br>Bei metastasierten Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation werden die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib eingesetzt und gegebenenfalls mit einem MEK-Inhibitor (Cobimetinib bzw. Trametinib) kombiniert. Gegenüber einer Chemotherapie zeigen sie eine höhere Wirksamkeit und Verlängerung des OS. Unter einer Trametinib/Dabrafenib-Kombination wird ein PFS über drei Jahre berichtet (6).<br><br>Die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab wurden 2018 in der EU für die adjuvante Melanomtherapie unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus zugelassen, ebenfalls 2018 erfolgte die EU-Zulassung für die Trametinib/Dabrafenib-Kombination für die adjuvante Melanomtherapie bei Vorhandensein einer BRAF-V600-Mutation. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,<br>Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung, S. 3, 8, S. 14–16</td><td>

**<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>**

<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III[b] mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion</td><td>beobachtendes Abwarten[c]</td></tr>
<tr><td colspan="2">a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).<br>b: nach AJCC(American Joint Committee on Cancer )-Klassifikation<br>c: Der G-BA spezifiziert nicht die ZVT „beobachtendes Abwarten“. Zur Definition der ZVT siehe IQWiG Dossierbewertung Abschnitt 2.3.2.<br>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)</td></tr>
</table>

Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT „beobachtendes Abwarten“ zu, da die im Folgenden genannten, möglichen Alternativen zu Beginn des Verfahrens nicht eindeutig überlegen oder noch nicht zugelassen waren:

1. Interferon ist zwar zugelassen und verlängert auch das RFS, die Daten zum OS sind jedoch inkonsistent. In der Zusammenschau besteht nur eine geringe Verlängerung des OS bei schlechter Verträglichkeit (7). Nach der deutschen S3-Leitlinie soll Interferon alfa jedoch als adjuvante Therapie in Stadien IIB/C und IIIA-C angeboten werden (1).
2. Die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab wurden

</td><td>

**Zu „<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>“**

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

[…]

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Nivolumab sowie Pembrolizumab zur Verfügung.

Keiner der Wirkstoffe ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | wie oben angeführt erst im Juli 2018 bzw. Dezember 2018 in der EU zur adjuvanten Melanombehandlung zugelassen und kamen daher für dieses Verfahren noch nicht in Betracht (8-13).<br>3. Ipilimumab ist in den USA zur adjuvanten Therapie wegen eines signifikanten Vorteils hinsichtlich OS im Vergleich zur Beobachtung zugelassen und käme aus klinischer Sicht als Komparator für Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage. In Europa hat Ipilimumab jedoch wegen hoher Toxizität keine Zulassung für die adjuvante Therapie.<br>Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand (Januar 2019) ist „beobachtendes Abwarten“ insbesondere aufgrund von 2. (Nivolumab) nicht mehr Therapie der Wahl." | Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br>Für die Patienten im Anwendungsgebiet stehen darüber hinaus seit Juli 2018 der Wirkstoff Nivolumab und seit Dezember 2018 der Wirkstoff Pembrolizumab zur Verfügung. Da die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab keine Einschränkung hinsichtlich einer BRAF-Mutation haben, kommen Nivolumab und Pembrolizumab auch für die hier vorliegende Teilpopulation der Patienten mit BRAF-Mutation infrage.<br>Für Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber beobachtendem Abwarten mit Beschluss vom 21. Februar 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.<br>Mit Nivolumab und Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet somit weitere zugelassene, in der |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | adjuvanten Therapie des Melanoms jedoch noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.<br><br>Die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.<br><br>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br><br>In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 4 und 5 der TG)* |
| IQWiG Dossier-bewertung, S. 8–20 | **<u>Eingeschlossene Studien</u>**<br><br>Das IQWiG identifizierte für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ eine noch laufende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie (COMBI-AD). | **Zu „<u>Eingeschlossene Studien</u>“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>Begründung:<br><br>[…] |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt mit dem vorliegenden Dossier zwei Datenschnitte vor:<br>• 1. Datenschnitt: 30.06.2017<br>• 2. Datenschnitt: 30.04.2018 (für die Endpunkte RFS und fernmetastasenfreies Überleben)<br>Der primäre Datenschnitt war zu einem Zeitpunkt vorgesehen, wenn 467 der Patienten ein Rezidiv hatten. Aufgrund geringerer Rezidivraten als erwartet wurde mit den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) der primäre Datenschnitt vorgezogen auf den Zeitpunkt 2,5 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte (30.06.2017). Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens ist nach etwa 299 Todesereignissen geplant (voraussichtlich im Jahr 2024).<br>Der zweite Datenschnitt (30.04.2018) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA für den Endpunkt RFS nachgefordert.<br>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der erste Datenschnitt herangezogen, zu dem für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vorliegen. Für den Endpunkt Rezidive bzw. RFS liegen auch Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vor. Für diese Endpunkte wird der zweite Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zusätzlich als relevant erachtet.<br>Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.<br>**Ein-/Ausschlusskriterien** | Der Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 30. Juni 2017 und 30. April 2018 zugrunde gelegt. Bei dem 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 handelt es sich um den in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) vorgezogenen primären Datenschnitt für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS). Für diesen Datenschnitt liegen auch zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Ausschließlich für die Endpunkte zu Rezidiven liegt zudem ein 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 vor. Dieser wurde auf Veranlassung der EMA durchgeführt und wird aufgrund der längeren Beobachtungsdauer ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.<br>[...]<br>*(siehe S. 5 der TG)*<br>**Zu „<u>Eingeschlossene Studien</u><br>Ein-/Ausschlusskriterien“** |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | In der noch laufenden Studie wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600E/K-Mutation vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren und einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten. Ausgeschlossen waren Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm.<br><br>Das IQWiG kritisiert, dass die Zulassung für Trametinib + Dabrafenib in der vorliegenden Indikation jedoch alle Patientinnen und Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion umfasst. Eine Einschränkung hinsichtlich der Größe von Lymphknotenmetastasen ist nicht vorgesehen. Die Studienpopulation deckt damit hinsichtlich des Erkrankungsstadiums das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die im Stadium IIIA nach AJCC7-Klassifikation Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm aufweisen. Gemäß der neuen AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Kritik des IQWiG zu. | 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>Begründung:<br><br>[…]<br><br>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.<br><br>In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknoten-metastasen > 1 mm aufweisen.<br><br>Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC[2], Version 7).<br><br>[…]<br><br>[2] American Joint Committee on Cancer |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | […]<br>*(siehe S. 6 der TG)*<br>[…]<br><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u><br>In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:<br>Die Studienpopulation der COMBI-AD deckt nicht vollständig die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III ab, da Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknoten-metastasen ≤ 1 mm nicht in die Studie eingeschlossen wurden.<br>Für die Studienpopulation (Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm, Stadium IIIB und IIIC) zeigen sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Rezidive und RFS. Gleichzeitig ergibt sich in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium.<br>Für Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm liegen keine Daten vor. Jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für diese Patientenpopulation zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die vorliegenden Ergebnisse von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | ändern würden.<br><br>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm sowie IIIB und IIIC auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm zu übertragen.<br><br>Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III getroffen.<br><br>*(siehe S. 9 der TG)* |
| IQWiG Dossier-bewertung, S. 21–36 | **<u>Eingeschlossene Endpunkte</u>**<br><br>**Mortalität**<br><br><u>Gesamtüberleben (OS) (erster Datenschnitt 30.06.2017)</u><br><br>Der Endpunkt OS zeigte für Trametinib + Dabrafenib gegenüber Placebo einen Vorteil: Hazard Ratio (HR) 0,52 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,37–0,73); p < 0,001.<br><br>Für den Endpunkt OS zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt OS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“. | **Zu „<u>Eingeschlossene Endpunkte</u><br>Mortalität“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br><u>Mortalität</u><br><br>*Gesamtüberleben*<br><br>Die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib führt im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,52 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Trametinib + Dabrafenib-Arm 60 Patienten (13,7 %) und im |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.<br><br>**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**<br>Der Endpunkt wurde nicht erhoben.<br>**Morbidität**<br><u>Rezidive: erster Datenschnitt 30.06.2017</u><br>Im Trametinib + Dabrafenib-Arm traten Rezidive seltener auf als im Placebo-Arm: n = 166 (37,9 %) vs. n = 248 (57,4 %); RR (relatives Risiko) 0,66 (95 % CI 0,57–0,76); p < 0,001.<br><u>Rezidive: zweiter Datenschnitt 30.04.2018</u><br>Im Trametinib + Dabrafenib-Arm traten Rezidive seltener auf als im Placebo-Arm: n = 177 (40,4 %) vs. n = 254 (58,8 %); RR 0,69 (95 % CI 0,60–0,79); p < 0,001.<br>Für den Endpunkt Rezidive betrachtet das IQWiG die Ergebnisse zum ersten und zweiten Datenschnitt gemeinsam. Für beide Datenschnitte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.<br><u>Rezidivfreies Überleben (RFS): erster Datenschnitt 30.06.2017</u> | Placebo-Arm 93 Patienten (21,5 %) verstorben, so dass die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht wurde.<br>Durch die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.<br>*(siehe S. 6 der TG)*<br>[…]<br><u>Gesamtbewertung</u><br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 der TG)*<br>**Zu „<u>Eingeschlossene Endpunkte</u><br>Gesundheitsbezogene Lebensqualität“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Lebensqualität</u><br>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBI-AD nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Trametinib in |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | • Trametinib + Dabrafenib: mediane Zeit bis zum Ereignis: nicht erreicht (n. e.) (44,5 – n. e.)<br>• Placebo: mediane Zeit bis zum Ereignis 16,6 (12,7–22,1)<br>HR 0,43 (95 % CI 0,35–0,53); p < 0,001.<br><u>RFS: zweiter Datenschnitt 30.04.2018</u><br>• Trametinib + Dabrafenib: mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. (46,9 – n. e.)<br>• Placebo: mediane Zeit bis zum Ereignis 16,6 (12,7–22,1)<br>HR 0,49 (95 % CI 0,40–0,59); p < 0,001.<br>**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**<br><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u><br>Werte zu Studienbeginn:<br>• Trametinib + Dabrafenib: Mittelwert (MW) 79,0, Standardabweichung (SD) 21,9<br>• Placebo: MW 80,4; SD 19,1<br>Änderung zu Monat 12:<br>• Trametinib + Dabrafenib: MW 0,14; Standardfehler (SE) 1,02<br>• Placebo: MW –0,02, SE 1,18<br>Mittelwertdifferenz (MD) 0,16 (95 % CI –2,89 bis 3,22); p = 0,918.<br>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den | Kombination mit Dabrafenib ist für diese Endpunktkategorie somit nicht belegt.<br>*(siehe S. 8 der TG)*<br>**Zu „<u>Eingeschlossene Endpunkte</u><br>Morbidität“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Morbidität</u><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*<br>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.<br>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:<br>- Lokales / regionales Rezidiv<br>- Fernmetastasen<br>- Zweites primäres Melanom<br>- Tod (jeglicher Ursache) |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. | Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).<br><br>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.<br><br>Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.<br><br>*Rezidive (Ereignisrate)*<br><br>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt. |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | *Rezidivfreies Überleben (RFS)*<br><br>Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>*(siehe S. 6 und 7 der TG)*<br><br>[…]<br><br>*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*<br><br>Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.<br><br>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor. Zudem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt. |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007[3]) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.<br><br>Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Bei der Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.<br><br>Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.<br><br>*(siehe S. 7 und 8 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>[…]<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |
| IQWiG Dossier-bewertung, S. 35–38 | **Nebenwirkungen** (erster Datenschnitt 30.06.2017)<br><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u><br>• Patienten mit Ereignis gesamt:<br>Trametinib + Dabrafenib: n = 155 (35,6 %)<br>Placebo: n = 44 (10,2 %)<br>RR 3,50 (95 % CI 2,57–4,76); p < 0,001.<br>• Patienten mit Ereignis < 65 Jahre<br>Trametinib + Dabrafenib: n = 126 (36,0 %)<br>Placebo: 30 (8,4 %)<br>RR 4,31 (95 % CI 2,98–6,24); p < 0,001.<br>• Patienten mit Ereignis ≥ 65 Jahre<br>Trametinib + Dabrafenib: n = 29 (34,1 %)<br>Placebo: n = 14 (19,2 %) | **Zu „Nebenwirkungen** (erster Datenschnitt 30.06.2017)**“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Nebenwirkungen</u><br>[…]<br>*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*<br>Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | RR 1,78 (95 % CI 1,02–3,10); p = 0,038.<br><br>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 sowie ≥ 65 Jahren ergibt sich gleichermaßen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.<br><br><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad ≥ 3)</u><br><br>• Patienten mit Ereignis:<br><br>Trametinib + Dabrafenib: n = 181 (41,6 %)<br><br>Placebo: n = 61 (14,1 %)<br><br>RR 2,95 (95 % CI 2,28–3,81); p < 0,001.<br><br>Für schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. | von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.<br><br>Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.<br><br>*Spezifische UE*<br><br>Im Detail traten unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥ 3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.<br><br>Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Schwere UE CTCAE Grad 5 (Tod im Zusammenhang mit UE) wurden nicht mitgeteilt. In der Originalpublikation wird ein Fall im Trametinib + Dabrafenib-Arm (Pneumonie) berichtet (14).<br><br><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u><br><br>• Patienten mit Ereignis:<br>Trametinib + Dabrafenib: n = 114 (26,2 %)<br>Placebo: n = 12 (2,8 %)<br>RR 9,43 (95 % CI 5,28–16,85); p < 0,001.<br><br>Für Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.<br><br><u>Spezifische UE</u><br><br>Schwerwiegendes Fieber<br><br>• Patienten mit Ereignis:<br>Trametinib + Dabrafenib: n = 67 (15,4 %)<br>Placebo: n = 4 (0,9 %)<br>RR 16,63 (95 % CI 6,10–45,31); p < 0,001.<br><br>Für schwerwiegendes Fieber zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von | vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen relevante Nachteile für die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Die Kombinationstherapie ist durch eine deutliche Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet.<br><br>*(siehe S. 8 und 9 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.<br><br>Neoplasien<br><br>• Patienten mit Ereignis:<br><br>Trametinib + Dabrafenib: n = 8 (1,8 %)<br><br>Placebo: n = 12 (2,8 %)<br><br>RR 0,66 (95 % CI 0,27–1,60); p < 0,357.<br><br>Die Daten sind nur eingeschränkt verwertbar, da neu aufgetretene Krebserkrankungen gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden sollten. Der pU legt jedoch nur Auswertungen entsprechend der allgemeinen Nachbeobachtungsdauer für UE vor (bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Therapie). Hier zeigt sich für Neoplasien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG unter dem genannten Vorbehalt zu.<br><br>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial stuft das IQWiG ebenso wie das für OS, SUE, schwere UE, spezifische UE und für | In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Abbruch wegen UE als niedrig ein.<br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. | |
| | **<u>Weitere Aspekte</u>**<br>Unklar ist der Stellenwert der adjuvanten Trametinib/Dabrafenib-Kombination im Vergleich zu einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab, deren Wirkung unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist. Direkte Vergleiche liegen hierzu nicht vor, auch ein indirekter Vergleich der Rate dauerhaft rezidivfreier Patienten ist noch nicht möglich. | **Zu „<u>Weitere Aspekte</u>“**<br>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Trametinib nach § 35a SGB V. |
| IQWiG Dossier-bewertung, S. 36–40 | **<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>**<br>Für das IQWiG zeigen sich in der Gesamtbetrachtung sowohl positive als auch negative Effekte für Trametinib + Dabrafenib gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br>Positive Effekte ergeben sich für das OS und Rezidive (beide Datenschnitte) mit dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich. Dem gegenüber stehen negative Effekte bei schwerwiegenden/schweren Nebenwirkungen, zum Teil in Subgruppen, wobei das Ausmaß bis zu erheblich ist. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim OS und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.<br>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einem Melanom im | **Zu „<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Gesamtbewertung</u><br>adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.<br>In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.<br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib als adjuvante Therapie gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“.<br><br>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. | signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | gewichtet.<br><br>Im Ergebnis wird für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.<br><br><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u><br><br>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.<br><br>In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.<br><br>Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Rezidiven und Nebenwirkungen als niedrig eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt hingegen für den Endpunkt Gesundheitszustand vor, da es im Studienverlauf zu sinkenden Rücklaufquoten kam, die sich darüber hinaus zwischen den Behandlungsarmen unterschieden.<br><br>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **<u>Fazit</u>**<br>Aus Sicht der AkdÄ liegt für Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. | **Zu „Fazit“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib wie folgt bewertet:<br>Für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.<br>*(siehe S. 5 der TG)* |

**Literaturverzeichnis**

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_k_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf (letzter Zugriff: 16. Januar 2019). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.1, Stand: Juli 2018.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf;jsessionid=316B9FEE1259A440286F139AA6662428.2_cid298?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 28. September 2018). Berlin, Stand: November 2016.
3. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al.: Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28: 3042-3047.
4. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al.: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v126-132.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1345-1356.
6. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D et al.: Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol 2017; 28: 1631-1639.
7. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S et al.: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 6: CD008955.
8. Tafinlar®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h865.htm. Letzter Zugriff: 14. Januar 2019.
9. Mekinist®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h931.htm. Letzter Zugriff: 14. Januar 2019.
10. European Medicines Agency (EMA): Mekinist® - Trametinib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mekinist-h-c-2643-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.
11. European Medicines Agency (EMA): Tafinlar® - Dabrafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.
12. Opdivo®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm. Letzter Zugriff: 14. Januar 2019.
13. Keytruda®: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm. Letzter Zugriff: 14. Januar 2019.
14. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1813-1823.

## 5.6 Stellungnahme der DGHO - Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| | |
|---|---|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Trametinib |
| Stellungnahme von | *DGHO* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

**1. Zusammenfassung**

Die frühe Nutzenbewertung von Trametinib (Mekinist®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms ist das dritte Verfahren in dieser Therapieindikation. Es wird zeitgleich mit dem Verfahren zu Dabrafenib durchgeführt. Dabrafenib ist in Kombination mit Trametinib zugelassen zur adjuvanten Therapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

***Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG***

<table>
<tr><th>G-BA</th><th>ZVT</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subgruppen</th><th></th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr>
<tr><td>keine</td><td>beobachtendes Abwarten</td><td>erheblich</td><td>hoch</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

- Als zweckmäßige Vergleichstherapie im Stadium III wird in deutschen Leitlinien das Angebot einer adjuvanten Therapie mit Interferon alpha empfohlen, in der Praxis aufgrund der Nebenwirkungen aber oft nicht umgesetzt. Dann ist beobachtendes

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Verhalten eine angemessene ZVT.<br>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie COMBI-AD zum Vergleich von Dabrafenib/Trametinib versus Placebo bei 870 Patienten.<br>• Dabrafenib + Trametinib führt gegenüber Placebo zur Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,47), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57) und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Der Effekt von Dabrafenib + Trametinib auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch späteren Einsatz von BRAF-Inhibitoren im Rezidiv möglicherweise unterschätzt.<br>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter Dabrafenib + Trametinib lag bei 41% gegenüber 14% im Placebo. 26% der Patienten im Dabrafenib/Trametinib-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.<br>• Eine umfassende Erhebung von Daten zur Lebensqualität wurde in COMBI-AD nicht durchgeführt.<br>• Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Dabrafenib + Trametinib den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).<br>Die Kombination Dabrafenib + Trametinib ist ein neuer Standard in der adjuvanten Therapie von Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium III. | |
| **2. Einleitung**<br>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Im Jahr 2013 wurden mehr als 21.000 Patienten mit einem Melanom diagnostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 64 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.<br><br>Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF $\pm$ MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung. | |
| **3. Stand des Wissens**<br><br>Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die 10-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium IIIA bei 70-75%, und im Stadium IIIB bei 40-45% [2]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet.<br><br>Im Mittelpunkt der adjuvanten Therapie der letzten 2 Jahrzehnte standen Studien zur Immuntherapie mit Interferon alpha. Dabei führte die adjuvante Therapie mit Interferon alpha in einer Metaanalyse von 14 Studien mit 8122 Patienten in den Stadien II und III zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien (Hazard Ratio 0,82) und des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,89) [3]. In einer Zusammenfassung der EORTC Studien profitierten im Stadium III vor allem Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und im Stadium IIIA-N1 [4]. Wie im vorhergehenden Verfahren zur adjuvanten Melanom-Therapie mit Nivolumab diskutiert, wird die adjuvante Therapie mit Interferon alpha 2b trotz der Leitlinienempfehlungen häufig nicht umgesetzt. Gründe sind die relativ geringe Verbesserung | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| der Überlebenszeit und die subjektiv oft belastenden Nebenwirkungen.<br><br>Bei Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium IV hat die Einführung der BRAF-Inhibitoren im Jahr 2012 die Therapie revolutioniert [5]. Aktueller Standard in der palliativen Therapie ist die Kombination eines BRAF- mit einem MEK-Inhibitor. Die Kombinationen erhöhen die Remissionsrate, verlängern die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit gegenüber dem alten Standard der Chemotherapie und gegenüber einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie. Zur Verfügung stehen inzwischen diese Kombinationen (alphabetische Reihenfolge):<br><br>- Dabrafenib + Trametinib<br>- Encorafenib + Binimetinib<br>- Vemurafenib + Cobimetinib<br><br>Konsequenterweise wurden Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren nachfolgend auch in der adjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen Melanoms getestet. Langfristiges Ziel ist die Erhöhung der Rate geheilter Patienten nach vollständiger Resektion des Primärtumors.<br><br>Dieselbe Entwicklung findet auch bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren statt. Zugelassen ist Nivolumab zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Nivolumab führt zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einem Hazard Ratio von 0,65, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,53 [6].<br><br>Für Pembrolizumab hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für die adjuvante Therapie von Patienten mit Melanom im Stadium III im Oktober 2018 eine positive Empfehlung ausgesprochen. Pembrolizumab führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,57 [7].<br><br>Daten randomisierter und voll publizierter Studien zur adjuvanten Therapie mit BRAF- | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|

Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

***Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Patienten mit lok fortgeschrittenem Melanom***

| Erstautor / Jahr | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N[1] | KFÜ[2] / RFÜ[3] (HR[4]) | ÜL[5] (HR[4]) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Maio, 2018 [8] | Stadium IIC, IIIA, IIIB | Placebo | Vemurafenib | 314 | 36,9 vs n.e.[6, 8]<br>0,54[7]<br>p = 0,001 | |
| | Stadium IIIC | Placebo | Vemurafenib | 184 | 15,4 vs 23,1[6]<br>0,80<br>p = 0,026 | |
| Long [9]<br>Dossier | Stadium III | Placebo | Dabrafenib + Trametinib | 870 | 16,6 vs n.e.[8]<br>0,47<br>p < 0,00001 | n.e.[8] vs n.e.<br>0,57<br>p = 0,0006 |

[1] N - Anzahl Patienten; [2] KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; [3] RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio für neue Therapie**; [8] n. e. – Median nicht erreicht;

Trametinib wurde in Kombination mit Dabrafenib von der FDA im Mai 2018, von der EMA im Juli 2018 zur adjuvanten Therapie des BRAF V600 mut+ Melanoms im Stadium III

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| zugelassen. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. Dossier und Bewertung von Trametinib**<br><br>**4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**<br><br>Im Stadium III wird die Gabe von Interferon alpha als Standard für die adjuvante Systemtherapie in Leitlinien empfohlen. In der Praxis wird diese Therapie oft nicht durchgeführt. Dann ist beobachtendes Verhalten die zweckmäßige Vergleichstherapie. | **Zu „4. Dossier und Bewertung von Dabrafenib**<br>**4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie“**<br><br>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie<br><br>[…]<br><br><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u><br><br>zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur adjuvanten Therapie des Melanoms die Wirkstoffe Interferon alfa-2b, Nivolumab sowie Pembrolizumab zur Verfügung.<br><br>Keiner der Wirkstoffe ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen.<br><br>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion prinzipiell die Radiotherapie in Betracht.<br><br>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:<br><br>- Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019 |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.<br><br>Für die Therapie von Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. Die Leitlinien weisen im Zusammenhang mit der Interferon-Therapie auf die möglichen Nebenwirkungen und die damit einhergehende teils erhebliche Einschränkung der Lebensqualität hin. Vor dem Hintergrund des Toxizitätspotenzials des Wirkstoffs und der heterogenen Studienergebnisse zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, wird eine Interferon-Therapie für Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C in den Leitlinien nicht empfohlen bzw. soll unter sorgfältiger Abwägung der zu erwartenden Vor- und Nachteile der Therapie als Behandlungsoption angeboten werden. Eine regelhafte Anwendung lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb Interferon alfa-2b nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br><br>Für die Patienten im Anwendungsgebiet stehen darüber hinaus seit Juli 2018 der Wirkstoff Nivolumab und seit Dezember 2018 der Wirkstoff Pembrolizumab zur Verfügung. Da die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab keine Einschränkung hinsichtlich einer BRAF-Mutation haben, kommen Nivolumab und Pembrolizumab auch für die hier vorliegende Teilpopulation der Patienten mit BRAF-Mutation |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | infrage.<br><br>Für Nivolumab wurde vom G-BA gegenüber beobachtendem Abwarten mit Beschluss vom 21. Februar 2019 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.<br><br>Mit Nivolumab und Pembrolizumab stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet somit weitere zugelassene, in der adjuvanten Therapie des Melanoms jedoch noch neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.<br><br>Die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab kommen daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.<br><br>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann für Patienten im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.<br><br>In der Gesamtschau wird daher „Beobachtendes Abwarten“ als |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.<br>[…]<br>*(siehe S. 4 und 5 der TG)* |
| | **4. 2. Studien**<br>Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COMBI-AD zum randomisierten Vergleich von Dabrafenib + Trametinib vs Placebo bei 870 Patienten. Datenschnitt für das Dossier war der 30. April 2018.<br>Deutsche Zentren waren an der Studie COMBI-AD beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. | **Zu „4. 2. Studien“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>Begründung:<br>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.<br>In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC2, Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknoten-metastasen > 1 mm aufweisen.<br>Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | beobachtendes Abwarten.<br><br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC2, Version 7).<br><br>Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag im Trametinib + Dabrafenib-Arm bei 50 Jahren und im Placebo-Arm bei 51 Jahren. Laut Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmer einen ECOG-Performance Status von 0 oder 1 aufweisen; zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten über 90 % der Patienten den ECOG-Performance Status 0.<br><br>In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zu Rezidiven, der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse erhoben.<br><br>Der Nutzenbewertung wurden die Datenschnitte vom 30. Juni 2017 und 30. April 2018 zugrunde gelegt. Bei dem 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 handelt es sich um den in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) vorgezogenen primären Datenschnitt für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS). Für diesen Datenschnitt liegen auch zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten Ergebnisse vor. Ausschließlich für die Endpunkte zu Rezidiven liegt zudem ein 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 vor. Dieser wurde auf Veranlassung der EMA durchgeführt und wird aufgrund der längeren |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Beobachtungsdauer ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.<br>Für das Gesamtüberleben stehen noch eine weitere Interimsanalyse sowie die finale Analyse aus. Die Interimsanalyse soll nach ca. 299 Ereignissen (erwartet für das Jahr 2024) und die finale Analyse nach ca. 597 Ereignissen erfolgen.<br>[...]<br>[2] American Joint Committee on Cancer<br>*(siehe S. 5 und 6 der TG)* |
| | **4. 3. Endpunkte**<br>**4. 3. 1. Überlebenszeit**<br>Der wichtigste Endpunkt in der adjuvanten Therapie solider Tumore ist die langfristige Überlebensrate. Das trifft auch auf das Melanom zu. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In COMBI-AD führte Dabrafenib + Trametinib zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,57) und zu einer Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren von 77% im Placebo- auf 86% im Verum-Arm.<br>Die Therapie im Rezidiv war ungleich zwischen den beiden Therapiearmen verteilt. Im Placebo-Arm erhielten 32% der Patienten einen BRAF-Inhibitor versus 14% im Verum-Arm. Dadurch wird der Einfluss von | **Zu „4. 3. Endpunkte**<br>**4. 3. 1. Überlebenszeit“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Mortalität</u><br>*Gesamtüberleben*<br>Die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib führt im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ration (HR): 0,52 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,37; 0,73]; p-Wert: < 0,001). Zum vorliegenden Datenschnitt waren im Trametinib + Dabrafenib-Arm 60 Patienten (13,7 %) und im Placebo-Arm 93 |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Dabrafenib + Trametinib auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. | Patienten (21,5 %) verstorben, so dass die mediane Überlebenszeit in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht wurde.<br><br>Durch die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.<br><br>*(siehe S. 6 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 der TG)* |
| | **4. 3. 2. Morbidität**<br><br>**4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben**<br><br>Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere | **Zu „4. 3. 2. Morbidität**<br>**4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…] |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen.<br><br>Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studie COMBI-AD. Dabrafenib + Trametinib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,47) und zu einer Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 40% im Placebo- auf 59% im Verum-Arm. | <u>Morbidität</u><br><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)*<br><br>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.<br><br>Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:<br><br>- Lokales / regionales Rezidiv<br>- Fernmetastasen<br>- Zweites primäres Melanom<br>- Tod (jeglicher Ursache)<br><br>Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).<br><br>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zu den Endpunkten Rezidive und RFS Auswertungen zu den Datenschnitten von 30. |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Juni 2017 und 30. April 2018 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum 1. Datenschnitt vom 30. Juni 2017 im Trametinib + Dabrafenib-Arm 34 Monate und 33 Monate im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten). Dem 2. Datenschnitt vom 30. April 2018 liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 44 Monaten im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm (beobachtendes Abwarten) zugrunde.<br><br>Angaben zu den Einzelkomponenten liegen nur für den 1. Datenschnitt vor. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt werden diese Ergebnisse dennoch als relevant erachtet und für die vorliegende Bewertung herangezogen.<br><br>*Rezidive (Ereignisrate)*<br><br>Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Trametinib mit Dabrafenib gegenüber Placebo (Relatives Risiko (RR): 0,66; 95 %-KI [0,57; 0,76]; p-Wert: < 0,001). Dieses Ergebnis wird mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>*Rezidivfreies Überleben (RFS)*<br><br>Es zeigt sich für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo zum 1. Datenschnitt eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod (HR: 0,43; 95 %-KI [0,35; 0,53]; p-Wert: < 0,001). Im Trametinib + |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Dabrafenib-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht, im Placebo-Arm beträgt diese 16,6 Monate. Die Ergebnisse des 1. Datenschnittes werden mit dem 2. Datenschnitt bestätigt.<br><br>Insgesamt ergibt sich in den Endpunkten Rezidive und RFS ein sehr deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>*(siehe S. 6 und 7 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…]<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.<br><br>[…]<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |
| | **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**<br>Für die Beurteilung des Gesamtgesundheitszustands wurde in der Studie COMBI-AD die visuelle Analogskala EQ-5D verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der adjuvanten Therapie keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.<br>Weitere spezifische Erhebungen mit validierten Fragebögen zu patientenrelevanten Endpunkten wurden nicht erhoben. | **Zu „4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br><u>Lebensqualität</u><br>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBI-AD nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist für diese Endpunktkategorie somit nicht belegt.<br>*(siehe S. 8 der TG)*<br>[…]<br><u>Morbidität</u><br>*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.<br><br>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor. Zudem wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgeführt.<br><br>In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.<br><br>Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWIG die Auswertung zur mittleren Veränderung des VAS-Scores zu Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Bei der |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Auswertung zu Monat 12 handelt es sich um den letztmöglichen Zeitpunkt, an dem für beide Studienarme ausreichend hohe Rücklaufquoten vorliegen. In den Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.<br><br>Ein Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.<br><br>*(siehe S. 7 und 8 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…] |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 der TG)* |
| | **4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**<br><br>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Dabrafenib + Trametinib deutlich höher als unter Placebo (**14** vs **41**%). Am häufigsten sind Hypertonie (6%), Fieber (5%), Fatigue (4%), Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT (4%). Nebenwirkungen führten bei 26% der Patienten im Verum-Arm zu einem Abbruch der Therapie, verglichen mit 3% im Placebo-Arm. | **Zu „4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br><u>Nebenwirkungen</u><br><br>[…]<br><br>*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE*<br><br>Die Erfassung der SUE erfolgte über eine erweiterte, über die übliche Definition eines SUE hinausgehende Definition. Zu den a priori definierten UE, die als SUE gewertet wurden, gehören ein arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie; neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome; |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | auffällige Laborwerte nach Einschätzung des Prüfarztes; eine zum Therapieabbruch führende Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurffraktion; zentral seröse Retinopathie (CSR) oder Netzhautvenenverschluss (RVO); Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Ereignissen, die auf die erweiterte Definition zurückgehen, wird die Gesamtrate der SUE nicht maßgeblich durch die erweiterte SUE-Definition beeinflusst.<br><br>Es traten statistisch signifikant mehr SUE, schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) auf.<br><br>Im Detail traten unter der Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥ 3) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo auf. Damit liegen für diese Endpunkte statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten der Kombinationstherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) vor.<br><br>Für das spezifische unerwünschte Ereignis Neoplasien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Auswertungen bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vorgelegt. Auf |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Basis dieser Daten zeigt sich für das Auftreten neuer Krebserkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienprotokoll ist eine Erfassung der Neoplasien jedoch bis zum Studienende vorgesehen. Vor diesem Hintergrund legte der pharmazeutische Unternehmer mit der schriftlichen Stellungnahme weitere Auswertungen vor, welche den Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zum 1. Datenschnitt am 30. Juni 2017 umfassen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.<br><br>In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen relevante Nachteile für die Kombinationstherapie aus Trametinib und Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Die Kombinationstherapie ist durch eine deutliche Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet.<br><br>*(siehe S. 8 und 9 der TG)*<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>[…] |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |
| | **4. 4. Bericht des IQWiG**<br><br>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er greift die medizinischen Fragen korrekt auf. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt. | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **5. Klinische Bewertung des Nutzens**<br><br>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trametinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].<br><br>ESMO-MCBS v1.1 für Dabrafenib + Trametinib adjuvant: A | **Zu „5. Klinische Bewertung des Nutzens“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br><u>Gesamtbewertung</u><br><br>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.<br><br>In der zugrundeliegenden Studie COMBI-AD wurde Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen.<br><br>Die Kombinationstherapie führt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten zu einer statistisch signifikanten, deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.<br><br>Für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante, sehr deutliche Vorteile von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Therapiesituation dar.<br><br>Hinsichtlich des patientenberichteten Endpunktes „Gesundheitszustand“ lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib feststellen.<br><br>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie COMBI-AD nicht erhoben.<br><br>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Kombinationstherapie relevante Nachteile aufgrund einer deutlichen Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.<br><br>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten stehen den in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten positiven Effekten hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven relevante Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.<br><br>Im Ergebnis wird für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Resektion ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.<br>[…]<br>*(siehe S. 9 und 10 der TG)* |
| | **6. Ausmaß des Zusatznutzens**<br>Der Einsatz von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium III ist die konsequente Weiterentwicklung dieser Arzneimittel. Die Wirksamkeit der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren in der palliativen Therapie des metastasierten Melanoms bei Patienten mit BRAF V600 Mutationen führt zu hohen Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Dennoch ist der Einsatz in dieser Therapiephase nur die zweitbeste Option. Den höchsten Wert in der systemischen Therapie von Tumorpatienten haben die Verhinderung des Rezidivs und die langfristige Heilung.<br>Das zeigt COMBI-AD in beeindruckenden Zahlen. Trotz der Abbruchrate von 26% aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen führt Dabrafenib + Trametinib gegenüber Placebo zur Verlängerung der Überlebenszeit und vor allem zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Dieser Effekt wird möglicherweise noch dadurch unterschätzt, | **Zu „6. Ausmaß des Zusatznutzens“**<br>Siehe oben: **Zu „5. Klinische Bewertung des Nutzens“**<br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br>[…]<br>Gesamtbewertung *(siehe S. 9 und 10 der TG)* |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | dass 32% der Patienten im Placebo-Arm beim Rezidiv mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden. Auf der ESMO-MCBS-Skala erreicht Dabrafenib-Trametinib den höchsten Wert.<br><br>Trotz des klaren Studiendesigns und der überzeugenden Daten bleiben einige Fragen offen:<br><br>- <u>Stadium</u><br><br>E. Eingeschlossen waren Patienten im Stadium III. Unklar ist ein möglicher Gewinn auch im Stadium IIC und bei Patienten im Stadium IV nach vollständiger Resektion der Metastasen. Diese Patienten waren in anderen Studien zur adjuvanten Therapie eingeschlossen.<br>- <u>BRAF-/MEK-Inhibitor oder Immuntherapie</u><br><br>F. Auch die adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren führt zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate. Welche Therapieform ist besser bei Patienten mit BRAF V600-Mutationen?<br>- <u>Welcher BRAF-/MEK-Inhibitor?</u><br><br>G. Welche Inhibitor und welche Kombination haben die höchste Wirksamkeit und die beste Verträglichkeit? Zur Bewertung der drei, jetzt verfügbaren Kombinationen liegen bisher keine direkt vergleichenden Studien vor. Wichtig wird neben der Wirksamkeit auch das Nebenwirkungsprofil zur Reduktion der Therapieabbrüche sein. | **Zu „6. Ausmaß des Zusatznutzens**<br>**<u>Stadium</u>“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>Begründung:<br><br>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532) vor.<br><br>In die derzeit noch laufende Studie wurden erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Melanom der Haut im Krankheitsstadium IIIA-C (Klassifikation gemäß AJCC[2], Version 7) mit nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation eingeschlossen. Patienten im Krankheitsstadium IIIA mussten Lymphknoten-metastasen > 1 mm aufweisen.<br><br>Die Studienteilnehmer (870 Patienten) wurden in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (438 Patienten) oder Placebo (432 Patienten) |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | - <u>Endpunkte</u><br><br>H. Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt. Optimaler Endpunkt wäre ereignisfreies Überleben mit Erfassung von Rezidiven und Tod.<br><br>Die Kombination Dabrafenib + Trametinib ist ein neuer Standard in der adjuvanten Therapie von Patienten mit BRAF V600 mutiertem Melanom im Stadium III. | zugeordnet. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.<br><br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Krankheitsstadium (gemäß AJCC[2], Version 7).<br><br>[…]<br><br>[2] American Joint Committee on Cancer<br><br>[…]<br><br>*(siehe S. 6 der TG)*<br><br><u>Endpunktübergreifende Betrachtung</u><br><br>In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:<br><br>Die Studienpopulation der COMBI-AD deckt nicht vollständig die vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III ab, da Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknoten-metastasen ≤ 1 mm nicht in die Studie eingeschlossen wurden.<br><br>Für die Studienpopulation (Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm, Stadium IIIB und IIIC) zeigen sich für Trametinib in |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | Kombination mit Dabrafenib gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Rezidive und RFS. Gleichzeitig ergibt sich in den Subgruppenanalysen für die Endpunkte keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium.<br><br>Für Patienten im Krankheitsstadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm liegen keine Daten vor. Jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für diese Patientenpopulation zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die vorliegenden Ergebnisse von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) ändern würden.<br><br>Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen > 1 mm sowie IIIB und IIIC auch auf Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm zu übertragen.<br><br>Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium III getroffen.<br><br>*(siehe S. 9 der TG)* |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | | **Zu „6. Ausmaß des Zusatznutzens<br>BRAF-/MEK-Inhibitor oder Immuntherapie“**<br><br>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Trametinib nach § 35a SGB V.<br><br>**Zu „6. Ausmaß des Zusatznutzens<br>Endpunkte“**<br><br>Siehe oben: **Zu „4. 3. 2. Morbidität<br>4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben“**<br><br>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<br><br>[…]<br><br>Morbidität<br><br>*Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival) (siehe S. 6 und 7 der TG)*<br><br>*sowie*<br><br>*Gesamtbewertung* |

## Literaturverzeichnis


1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
2. Balch M, Gershenwald JE, Soong SJ et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging classification. J Clin Oncol 27:6199-6206,2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq009
4. Eggermont A, Suciu S, Testori A et al.: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 48:218-225, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.028
5. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_l_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
8. Maio M, Lewis K, Demidov L et al.: Adjuvant vemurafenib in resected, $BRAF^{V600}$ mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 19:510-520, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2
9. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377:1813-1823, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 14.26 Uhr bis 15.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hartmann
Herr Nouvertné

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dörfer
Herr Wiefarn

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

Frau Dr. Fuchs
Frau Dr. Quiering
Frau Dr. Schäfer
Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Edlich
Herr Dr. Thüringen

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

Frau Hofmann
Herr Marquardt

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie e. V. (ADO):**

Herr Prof. Dr. Gutzmer
Herr Prof. Dr. Hauschild

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Keilholz
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren Dabrafenib und Trametinib, beides keine neuen Wirkstoffe. Es geht aber hier um ein neues Anwendungsgebiet, nämlich in Kombinationstherapie zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutations-positiven Melanoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2018, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH und zum anderen die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Arzeimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die DGHO, Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Pierre Fabre GmbH, medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Wir führen Wortprotokoll. Deshalb der übliche Hinweis, bevor ich eben auch für das Protokoll die Anwesenheit feststelle: Wenn Sie gleich das Wort ergreifen, dann benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Für Novartis Pharma sind Frau Dr. Fuchs, Frau Dr. Quiering, Frau Dr. Schäfer und Herr Dr. Stemmer anwesend. Für die DGHO sind Herr Wörmann immer noch und Herr Professor Keilholz neu anwesend, für die ADO Herr Professor Gutzmer und Herr Professor Hauschild. Für Bristol sind Frau Dr. Hartmann und Herr Nouvertné anwesend, für medac immer noch Herr Erdmann, dann für MSD Herr Dörfer und Herr Wiefarn, für Pierre Fabre Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Thüringen, für Roche Frau Hofmann und Herr Marquardt sowie die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Dies ist erkennbar nicht der Fall.

Dann möchte ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen, für diese Anhörung relevanten Punkte im Nachgang zu der Dossierbewertung des IQWiG hier vorzutragen. Wir werden uns dann auf alle Fälle – vielleicht können Sie auch schon in der Einleitung darauf eingehen – über Art, Schwere, Häufigkeit und insbesondere die Reversibilität der Nebenwirkungen der hier in Rede stehenden Kombination vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes zu unterhalten haben, außerdem über die Frage, dass die Zulassung alle Patienten im Krankheitsstadium III umfasst, die pivotale Studie jedoch Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm ausgeschlossen hat. Deshalb stellt sich die Frage: Gibt es hier die Möglichkeit einer Übertragbarkeit, yes or no? Das sind aber nur zwei Fragestellungen, auf die wir auf alle Fälle zurückkommen werden.

Wer möchte einführen? – Bitte schön, Herr Stemmer. Wir sitzen jetzt mittlerweile so weit weg, dass keine Brille mehr hilft. Ich brauche mittlerweile ein Fernglas.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit für eine kurze Einführung. Die Kombination von Dabrafenib plus Trametinib ist neu zugelassen für die adjuvante Behandlung von Patienten mit BRAF-positivem Melanom im Stadium III. Im diesem Stadium hat das Melanom bereits lokale Metastasen gebildet. Die operative Entfernung des Tumors kann diese Patienten heilen. Allerdings tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten der Tumor erneut auf. Dieses

Rezidiv bedeutet meist das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Wie begrenzt die bisherigen Möglichkeiten für eine adjuvante Therapie nach der Operation waren, zeigt sich auch in der Festlegung von beobachtetem Abwarten als Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung.

In der Studie COMBI-AD zu Dabrafenib plus Trametinib wurde gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Senkung des kombinierten Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um über 50 Prozent gezeigt. Die Rezidivrate wurde absolut um 20 Prozentpunkte gesenkt. Besonders hervorzuheben ist die Senkung der Sterblichkeit um über 40 Prozent. Damit erhöht die Kombinationstherapie auch nach Ansicht der EMA die Heilungsraten beim Melanom. Das IQWiG leitet für das Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen ab. Insgesamt stellt das IQWiG jedoch nur einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Diese Herabstufung begründet es mit negativen Effekten bei den Nebenwirkungen und nicht erhobenen Daten zur Lebensqualität. Dem widerspricht Novartis in seiner Stellungnahme.

Zu Punkt 1, Herabstufung aufgrund von negativen Effekten: Für die Endpunkte zur Verträglichkeit zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dabrafenib und Trametinib. Diese Nebenwirkungen sind bedeutsam, aber gut behandelbar, und sie treten nur zeitlich befristet auf. Im Gegensatz dazu profitieren die Patienten langfristig von der reduzierten Morbidität und Mortalität. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. Dies entspricht auch der Bewertungspraxis des G-BA. Ein Beispiel dafür ist die Nutzenbewertung von Vemurafenib beim Melanom. Dem Zusatznutzen von Vemurafenib standen bedeutende Nebenwirkungen entgegen, insbesondere die Neubildung bösartiger Hauttumore. Diese Nebenwirkungen wurden vom G-BA zwar als bedeutend, aber auch als behandelbar eingestuft. Unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere und der gezeigten positiven Effekte beim Gesamtüberleben führten die Nebenwirkungen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Zu Punkt 2, Herabstufung aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass alleine das Fehlen von Daten den Zusatznutzen nicht mindert. Selbst wenn keinerlei Daten zur Lebensqualität erhoben worden wären, würden die Patienten nicht weniger von den bedeutenden Vorteilen bei der Morbidität und Mortalität profitieren. Auch ist festzuhalten, dass die Patienten nach der vollständigen Entfernung des Tumors in der Regel frei von krankheitsspezifischen Symptomen sind. Krankheitsspezifische Fragebogen sind daher nicht anwendbar. Deshalb wurde die Lebensqualität in der Studie mittels des European Quality of Life-5 Dimensions EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die vom IQWiG registrierte fehlende Erhebung für Lebensqualität resultiert allein aus der Zuordnung des Fragebogens zur Kategorie Morbidität statt zur Lebensqualität durch das IQWiG. Unabhängig von der Zuordnung zeigen die Ergebnisse des EQ-5D, dass die Behandlung gegenüber der Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der Patienten durch Nebenwirkungen führt. Eine Herabstufung ist somit weder aufgrund fehlender Daten noch aufgrund von Nebenwirkungen gerechtfertigt.

Uns ist natürlich bewusst, dass die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens an strenge Bedingungen geknüpft ist. Dabrafenib plus Trametinib reduziert die Rezidivraten und bewirkt eine erhebliche Verbesserung des Überlebens. Wir haben die Patienten mehr als drei Jahre lang nachbeobachtet und sehen die Nachhaltigkeit und Dauerhaftigkeit dieser Effekte. Die adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib heilt Patienten mit Melanomen. Daher ist aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte gerne auf einen Punkt eingehen, den Sie gerade in Ihrem Eingangsstatement angesprochen haben, und zwar auf den Punkt zur Lebensqualität, darauf, dass Sie gesagt haben, dass Sie die Lebensqualität in der Studie mittels des EQ-5D erhoben haben. Der Fragebogen heißt zwar „European Quality of Life“, aber ich glaube, es ist unstrittig, dass diese einzelne Frage der VAS das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nur sehr unzureichend abbildet und deswegen eigentlich auch in der Fachwelt nicht als Lebensqualitätsfragebogen anerkannt ist.

Ich frage, warum Sie eigentlich in der Studie keine Lebensqualität erhoben haben. Sie ist ja noch nicht so alt; sie hat 2013 begonnen. Gibt es spezifische Gründe dafür, warum Sie das nicht gemacht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Einleitend möchte ich sagen, dass in 2013 auch das IQWiG zum Beispiel in der Bewertung von Dabrafenib den EQ-5D noch zur Lebensqualität gerechnet hat und auch die EMA den EQ-5D zur Lebensqualität zuordnet. Insofern ist es nicht völlig unstrittig, dass er eben ein Morbiditätsfragebogen ist. – Frau Fuchs möchte dazu ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fuchs.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Herr Stemmer hat jetzt schon ein wenig vorweggenommen. Die Studie wurde 2012 geplant. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der Nutzenbewertung der EQ-5D als Messinstrument für die Lebensqualität durchaus noch akzeptiert. In der Nutzenbewertung zu Dabrafenib wird es noch als valides und für die Nutzenbewertung relevantes Messinstrument akzeptiert. Es wurde damals bei der Nutzenbewertung letztlich nur nicht verwendet – damals stand ja auch der EORTC-C30 zur Verfügung –, weil man gesagt hat, der EQ-5D bilde das eigentlich analog ab, und insofern müsse er nicht gesondert berücksichtigt werden.

Meines Erachtens ist es wichtig, in der vorliegenden Indikation zu berücksichtigen, dass wir eine Population betrachten, die tumorfrei ist. Wir haben Patienten, die vollständig reseziert worden sind und keine tumorspezifischen Symptome haben. Von daher hat man sich damals auch entschieden, ein generisches Messinstrument und keinen onkologischen Lebensqualitätsfragebogen einzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, im Vergleich zu der Bewertung damals hat sich die Methodik sicherlich etwas weiterentwickelt; das ist richtig. Damals beruhte das aber auch nicht auf der Skala VAS des EQ-5D, sondern auf dem Index. Was die jetzt fehlende Lebensqualität angeht, ist das natürlich umso kritischer, weil man es dadurch gar nicht abschätzen kann, gerade in der Situation, in der wir hier sind: Die Patienten haben erst einmal keine Krankheitssymptome, sondern das einzige, was sie unmittelbar erfahren, sind die Nebenwirkungen, wobei hier auch schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen im relevanten Umfang auftreten. Gerade in diesem Bereich kann man mittels eines geeigneten Instruments auch messen, wie belastend das eigentlich für die Patienten ist. Diese

Information haben wir eigentlich gerade gar nicht, denn die Nebenwirkungen treten natürlich trotzdem bei den Patienten auf, auch wenn sie vorübergehen und behandelbar sind; aber trotzdem erfahren die Patienten dies ja. Insofern wäre es tatsächlich sehr wichtig gewesen, entsprechende Daten zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich war europäischer Studienleiter der COMBI-AD-Studie, und ich wundere mich etwas über die Diskussion, weil in der klinischen Fachwelt die Daten sehr gut angekommen sind, auch mit den beiden Scores, die verwendet worden sind. Nur die Lebensqualitätsanalyse alleine ist von *Lancet Oncology* zur Publikation als Vollmanuskript angenommen worden; das gibt es selten bei onkologischen Studien. Insofern hat offensichtlich die Fachwelt kein Problem damit gehabt. Ich kann Ihnen zudem sagen, dass die Gutachter kein Problem mit der Datenanalyse hatten. Wir fanden die Daten eher sehr beeindruckend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Somit können wir es im *Lancet Oncology* noch einmal nachlesen, nicht? – Das ist doch schon mal gut. Dann wissen wir Bescheid.

Jetzt stelle ich noch einmal folgende Frage an die Praktiker. Wir haben jetzt über die Nebenwirkungen gesprochen, und ich formulierte sie eingangs schon: Wie schätzen Sie die Relevanz der hier in Rede stehenden Nebenwirkungen, bezogen auf Art, Schwere und Häufigkeit, vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes ein? – Herr Professor Keilholz.

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Insgesamt gab es eine Reihe von Therapieabbrüchen. Insofern waren die Nebenwirkungen durchaus relevant. Allerdings muss man sagen, bei einer oralen Therapie und der raschen Reversibilität der Nebenwirkungen, die sich gezeigt hat, war das kein klinisches Problem. Wenn die Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt sind, haben die Patienten sich relativ schnell wieder erholt. Das ist natürlich der Vorteil einer oralen täglichen Therapie, dass man das recht gut steuern kann. Insofern sehe ich angesichts der schnellen Reversibilität der Nebenwirkungen kein medizinisch relevantes Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Stemmer, Sie sagten ja, dass einige Patienten auch einen kurativen Ansatz hatten. Mir ist aufgefallen, dass die Rate von lokalen und regionalen Recurrences bei Placebo viel höher war als unter der Kombination; das waren 26 zu 14 Prozent. Das korrespondiert auch mit den Nachfolgetherapien, wie sie im EPAR aufgeführt werden. Das sind auch exakt 12 Prozent.

Insofern habe ich mir folgende Fragen gestellt. Erstens. Warum gibt es die genaue Analyse der Rezidive nicht zum zweiten Datenschnitt? Außerdem geht meines Erachtens aus den Daten nicht ganz klar hervor, wie viele Patienten ausschließlich ein lokales oder regionales Rezidiv hatten. In Bezug auf die Erhebung war es egal, wenn es gleichzeitig eine Metastase und ein lokales Rezidiv war. Aber da das potenziell kurativ ist, lautet die zweite Frage: Wie viele waren ausschließlich lokales und regionales Rezidiv im zweiten Datenschnitt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten? – Frau Fuchs, Sie bewegen sich als Erste. Dann sind Sie auch dran.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Der zweite Datenschnitt ist speziell für den Zulassungsprozess erstellt worden; deswegen liegt uns dazu diese genaue Analyse nicht vor. Bei dem primären Datenschnitt war es so, dass es wenige Patienten waren, die gleichzeitig eine Fernmetastase und ein Lokalrezidiv hatten. Ich meine, es waren sechs Patienten; aber ich müsste zur Sicherheit dann tatsächlich noch einmal im Studienbericht nachschauen. Darin ist es aber tatsächlich genau aufgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich bin der Erstautor der Nacherhebung und habe es gerade geöffnet: Es sind sechs Patienten in der Placebogruppe und neun Patienten mit gleichzeitigen Lokal- und Fernmetastasen in der Dabrafenib-und-Trametinib-Gruppe. Die Zahlen, die Sie vorher zitiert haben, sind korrekt, was Lokalrezidive angeht, wobei man eines nicht vergessen darf: Das sind ja auch Metastasen. Das sind eben Haut- oder Lymphknotenmetastasen, während das andere Fernmetastasen sind. Diese Studie hatte die Besonderheit, dass die Fernmetastasen bei Erstrezidiv gewertet, aber in der Folge nicht weiter beobachtet werden, also nur dann, wenn sie das Erstrezidiv waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Aber sie sind ja potenziell auch resezierbar, und wir würden sie in Deutschland auch resezieren, und damit hätten wir wieder einen kurativen Ansatz. Ist das korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Wenn ich das beantworten soll: In beiden Gruppen, natürlich. Das trifft auf beide Gruppen gleichzeitig zu. Aber wir haben ja Ergebnisse für alle drei Endpunkte, die absolut konsistent sind. Wir haben sogar die Daten zum Gesamtüberleben und dieses Cure Rate Model. Insofern müsste das dort eigentlich keine Rolle mehr spielen, weil alle Patienten danach die gleichen Optionen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage ebenfalls an die Kliniker. Im Anwendungsgebiet ist faktisch auch eine Immuntherapie möglich. Das heißt, die Patienten könnten auch mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt werden. Da stellt sich jetzt die Frage zur Verträglichkeit: Ist nach Ihrer Einschätzung eine Immuntherapie hier verträglicher als die Kombinationstherapie? Anschließend stellt sich die Frage, wenn man Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation hat: Welchen Patienten würde man eher mit Nivo/Pembro behandeln und welche mit Dabrafenib/Trametinib?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Das ist in der Tat eine Frage, die wir jetzt häufig mit den Patienten diskutieren. Zugelassen sind beide Ansätze. Sie unterscheiden sich in ihren

Nebenwirkungen insofern, als dass die zielgerichtete Therapie zwar numerisch mehr Nebenwirkungen hervorruft, diese aber aufgrund der oralen Gabe und der Reversibilität klinisch nicht so sehr das Problem darstellen. Die Immuntherapien haben immunologische Nebenwirkungen, Entzündungen, die sehr chronisch sein können, die eben nicht reversibel sind. Dies muss man letztendlich mit dem Patienten im Einzelfall besprechen, man muss ihm die beiden Therapieoptionen vor Augen führen und auch im Hinblick auf Komorbiditäten und Patientenwunsch letztendlich eine Entscheidung treffen. Aber das sind in der Tat Gespräche, die uns momentan in der Klinik sehr beschäftigen und bei denen es keine eindeutige Antwort gibt, was man im Einzelfall dann macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja bitte, Herr Hauschild, zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist wirklich eine wichtige Größe, wenn wir Gesamtüberleben beurteilen. In der Publikation dazu steht auch, dass die Zahl der systemischen Therapien in beiden Gruppen unter denjenigen Patienten, die einen Progress hatten, entweder unter Placebo oder unter Dabrafenib/Trametinib, exakt 74 Prozent beträgt. Das ist für uns immer ein Maß dafür, ob die nachfolgenden Therapien zu einer Verzerrung führen können oder nicht. Wenn die Gruppen ausgeglichen sind, kann man das nahezu ausschließen. Das ist der Punkt, der wirklich wichtig ist; denn es könnte ja sein, dass in einer Gruppe nur die Hälfte der Patienten bei Progress eine nachfolgende Therapie hat und in der anderen Gruppe jeder. Deswegen sind 74 Prozent in beiden Gruppen etwas, woran man sich meines Erachtens aufhalten kann, um zu zeigen, dass das ausgeglichen war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Nachfrage. Sie hatten gesagt, die Nebenwirkungen seien reversibel, wenn sie hier auftreten. Da stellt sich die Frage: Setzen Sie in der Praxis gegebenenfalls das Präparat ab und warten, bis sich die Nebenwirkungen normalisiert haben, und setzen es dann wieder an, oder wird dann eher auf eine Alternative gewechselt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gutzmer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Also, wenn in der adjuvanten Situation unter Dabrafenib/Trametinib eine Nebenwirkung eintritt, dann muss man natürlich mit dem Patienten besprechen, ob man eine Dosisreduktion oder eine kurze Pause wählt; das hängt von der Nebenwirkung ab. Dazu gibt es gute Algorithmen, die einem in dieser Situation helfen. Allerdings würde man in einer adjuvanten Situation aufgrund der Zulassung nicht zu einem anderen Präparat wechseln, zumindest nicht zu einer anderen zielgerichteten Therapie. Es ist aber vorstellbar, dass jemand zum Beispiel vier Wochen zielgerichtete Therapie bekommen hat, sie nicht verträgt und dann erklärt, nunmehr die Immuntherapie versuchen zu wollen. Das ist grundsätzlich vorstellbar, wobei ich gerade überlege: In der Studie war das nicht so, aber im klinischen Alltag; darüber rede ich jetzt. Ich kann mich aber nicht entsinnen, dass ich seit der Zulassung Patienten hatte, bei denen wir das so gemacht hätten. Aber grundsätzlich vorstellbar ist das, wenn ein Patient nach vier Wochen sagt, das eine vertrage ich nicht, ich versuche jetzt die Immuntherapie oder die zielgerichtete Therapie, je nachdem, was er initial hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Jantschak? – Weitere Fragen? – Ja. – Bitte schön, Frau Robert.

**Frau Robert:** Ich habe zwei Fragen. Zum einen deuteten Sie schon an, dass die Rezidive von der EMA im zweiten Datenschnitt nachgefordert wurden. Neue OS-Daten wurden in dem zweiten Datenschnitt aber nicht generiert? – Das ist die eine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fuchs, bitte.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Ja, genau. Die EMA hat damals adressiert, dass sie sich aus dem aktuellen Datenschnitt hinsichtlich RFS noch unsicher sei, inwiefern man einen Langzeiteffekt ableiten könnte. Sie hat um eine zweite RFS-Analyse gebeten; sie haben wir auch durchgeführt. Im zweiten Datenschnitt sieht man auch, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven verändert haben: Es hat sich ein Plateau ausgebildet. Eine OS-Analyse hat man nicht explizit angefordert, und sie wurde auch nicht gemacht. Es wäre auch kein großer Unterschied zu erwarten gewesen, da die Ereignisse sehr viel langsamer eintreten als die Rezidivereignisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Frage, Frau Robert?

**Frau Robert:** Ja. – Die zweite Frage bezieht sich auf die Patientenpopulation. Herr Hecken hat anfangs schon angedeutet, dass zum Beispiel Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen unter 1 mm ausgeschlossen waren. Ich frage mich an dieser Stelle, inwiefern die Patientenpopulation auch des Alters wegen überhaupt repräsentativ ist. Die Patienten waren im Median in der Studie 50 bzw. 51 Jahre alt. Ausweislich der Publikation „Krebs in Deutschland“ liegt das mediane Erkrankungsalter höher; die Patienten sind dann eigentlich schon 67 bzw. 70 Jahre alt. Das sind schon 15 Jahre Unterschied. Daher meine Frage an die Fachgesellschaften: Inwiefern ist die Studienpopulation im Anwendungsgebiet tatsächlich repräsentativ?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Professor Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich kann diese 67 Jahre jetzt nicht reproduzieren. Ich habe in meinen Vorlesungsbildern immer 55 Jahre als medianes Alter beim Melanom. Insofern bin ich jetzt etwas überrascht. Nicht auszuschließen ist natürlich, dass die älteren Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt haben, schlichtweg weil es sich um eine Studie handelt, wobei die Ein- und Ausschlusskriterien der COMBI-AD-Studie nicht anders waren als diejenigen bei den anderen Studien zu adjuvanten Therapien im Stadium III, die jetzt durchgeführt worden sind. Aber ich habe immer gedacht, das wäre ein repräsentatives Alter. Die Angabe von 67 Jahren kommt mir extrem hoch vor; ich kann das in meiner Praxis gar nicht einordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Vielleicht sind dies Daten von Patienten mit inoperabler Metastasierung. Sie sind natürlich älter. Aber wir reden hier über Patienten, die bei der Primärdiagnose in der adjuvanten Situation sind, und sie sind in der Regel jünger, ich denke auch, etwa Mitte 50.

(Zustimmung von Herrn Prof. Dr. Hauschild [ADO])

Zur zweiten Frage bezüglich Tumorlast im Sentinel: Hier waren die Patienten in der Studie Stadium IIIA unter 1 mm Tumorlast ausgeschlossen. Mittlerweile hat sich die AJCC-

Klassifikation wieder geändert, sodass wir jetzt die Stadien IIIA bis IIID anders definieren. Da geht jetzt nicht nur die Tumorlast oder die regionäre Metastasierung ein, sondern es fließen auch die Primärtumorparameter Tumordicke und Ulzeration ein, sodass man das heute mit den Stadien gar nicht mehr so eins zu eins vergleichen kann.

Grundsätzlich ist es aber natürlich so, dass Sie anhand verschiedener Parameter mit dem Patienten das Rezidivrisiko, also das Risiko, sozusagen ein Melanomrezidiv zu bekommen, diskutieren müssen und anschließend mit dem Patienten abschätzen müssen, ob es sich lohnt, eine Therapie zu machen, und ob der Patient das möchte oder nicht. Je niedriger die Tumorlast im Sentinel und je niedriger die Tumordicke des Primärtumors sind, desto besser ist die Prognose und desto eher wird man dann zu dem Schluss kommen, dass man eine adjuvante Therapie nicht macht. So sieht das halt im Alltag aus. Dass es in dieser Studie so definiert war, macht Sinn, weil das in der Tat auch diejenigen Patienten mit einem niedrigeren Rezidivrisiko sind, mit denen man auch im Alltag sehr intensiv besprechen wird, ob man sie behandelt oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War es das, Frau Robert, oder haben Sie noch eine weitere Frage? – Herr Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich habe noch einmal nachgeschaut. Die sogenannte KEYNOTE-054-Studie mit fast identischen Ein- und Ausschlusskriterien – das Präparat Pembrolizumab wurde ja im Dezember zugelassen – hat als Durchschnittsalter 54 Jahre in beiden Gruppen. Ich erwähne dies nur noch einmal wegen des Alters. Das war auch das, was ich von den anderen Studien im Hinterkopf hatte. Wie gesagt, es sind genau die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien. Das kommt also in etwa hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch eine Ergänzung von Herrn Wörmann, und dann hat sich noch Frau Fuchs gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, damit die Daten stimmen. Die aktuellen Daten, die ich vom RKI habe, geben 59 Jahre als mittleres Alter für Frauen an. Bei Männern ist das allerdings leider höher; das verschweige ich jetzt, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich jede Menge Wortmeldungen. Herr Jantschak, Sie hatten sich auch noch gemeldet? – Frau Fuchs, bitte.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Ich will nur kurz ergänzen, dass in dem RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland meines Wissens das Alter nicht nach Stadien differenziert angeschaut wurde. Von daher, dass ja auch sehr viele Patienten im höheren Alter ein Melanom bekommen, aber eben dann nicht mehr ein Stadium-III-Melanom, ist die Population älter, wenn man das gesamte Melanom betrachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage an Novartis: Was war die medizinische Rationale, die Therapiedauer auf zwölf Monate zu begrenzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schäfer.

**Frau Dr. Schäfer (Novartis):** Zunächst ist es so, dass die Rezidivraten bei den Stadium-III-Patienten in den ersten zwölf Monaten tatsächlich am höchsten sind. Das ist sicherlich ein Punkt. Zudem haben wir uns natürlich auch bei der Studiendauer an vorangegangenen Studien und anderen vorliegenden Daten orientiert. Zum Beispiel gibt es Metaanalysen zum Interferon, die zeigen, dass eine über zwölf Monate hinausgehende Behandlungsdauer keinen zusätzlichen Nutzen bringt. In der EORTC 18071-Studie, in der Ipilimumab gegenüber Placebo untersucht wurde, ist es analog, dass die Patienten, wenngleich drei Jahre angesetzt waren, im Schnitt auch nur ein Jahr Therapie bekommen haben. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, dann haben wir auch mit diesen zwölf Monaten Behandlungsdauer einen wirklich nachhaltigen Therapieeffekt, sodass man davon ausgehen kann, dass der Zeitraum gut gewählt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine generelle Frage zur adjuvanten Therapie. Wie Sie schon ausgeführt haben, Herr Professor Gutzmer, gibt es hier ein Klientel, das ein Risiko hat: Ein Teil davon würde eine Metastasierung erleiden, auch eine Fernmetastasierung, ein anderer Teil nicht. Insofern stelle ich mir folgende Frage: Geht es hier eigentlich um die Zeit des Gesamtüberlebens, oder geht es hier mehr um die Rate, das heißt darum, wie viele Patienten nicht sterben, kein Ereignis bekommen? Was würden Sie aus klinischer Sicht dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Keilholz.

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Das ist eine generelle Frage für jede adjuvante Therapie in der Onkologie. Natürlich ist es eine ganz wichtige Frage, ob man alle früh adjuvant therapiert oder man auf Rezidive wartet und dann gezielt behandelt. Dafür, dass der frühe Zeitpunkt richtig ist, spricht die Ausbildung des Plateaus, sodass es so aussieht, als würde tatsächlich ein Teil der Patienten durch diese Therapie geheilt. Darauf zielt man natürlich ab. Wenn man nur die Rezidive zeitlich ein Jahr hinausschieben würde, dann wäre die adjuvante Therapie tatsächlich infrage zu stellen. Aber wenn man einen relevanten Teil von Patienten dadurch kurativ behandeln kann, dann ist das dasjenige, was man machen möchte. Ich war erstaunt, als ich das gesehen habe, weil man dies durch zielgerichtete Therapie in der Tumormedizin normalerweise schwierig erreicht. Mit der Immuntherapie geht das etwas häufiger. Aber die Ausbildung des Plateaus spricht eindeutig in die Richtung, dass es wirklich eine Kuration eines Teils der Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Grell; dann Herr Wörmann noch einmal.

**Frau Dr. Grell:** Das ist ein Missverständnis, glaube ich. Mir ging es nicht um die frühe oder späte Behandlung. Mir geht es um die Frage: Sind wir eigentlich mit der Darstellung des Gesamtüberlebens in der Zeit richtiger als mit einer Rate? Wie viel Prozent der zu Ihnen kommenden Patienten werden sozusagen umsonst behandelt, und wie viel Prozent werden berechtigt behandelt und haben einen Benefit?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, es trifft das zu, was wir vorhin bei den kurativen Ansätzen auch für die hämatologischen Neoplasien gesagt haben. Ein kritischer Punkt ist meines Erachtens die Überlebensrate nach fünf Jahren. So haben wir für das

Mammakarzinom diskutiert, so haben wir für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit cisplatinhaltiger Erhaltungstherapie diskutiert, so haben wir beim kolorektalen Karzinom diskutiert – kolorektales Karzinom, adjuvante Therapie. In entsprechenden Stadien haben wir gesehen, dass der Peak in Bezug auf die ersten Rezidive in den ersten zwei Jahren auftritt. Trotzdem: Wir gucken nach fünf Jahren.

Die Antwort auf die Frage, die Herr Hauschild eben so vorsichtig beantwortet hat, was die richtige Dauer der adjuvanten Therapie sei, werden wir nicht wissen. Wir haben beim Mammakarzinom mit zwei Jahren angefangen, sind dann auf fünf und anschließend auf zehn Jahre Tamoxifen gegangen und jetzt wieder auf fünf Jahre zurückgegangen. Ich glaube, im Moment war es erst einmal eine gute Vermutung, dass man ein Jahr genommen hat. Aber ob das in fünf Jahren so in Stein gemeißelt ist oder ob man länger oder kürzer behandelt, möchte ich nicht sagen. Aber ich meine durchaus, fünf Jahre Überlebensrate ist hier der entscheidende Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Hauschild.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich habe eine Studie mit 900 Patienten geleitet, in deren Rahmen wir eine Interferon-Therapie über 1,5 Jahre gegen fünf Jahre verglichen haben. Ich kann Ihnen wirklich sagen: Unabhängig davon, wie die Verträglichkeit ist, gibt es kaum Patienten, die, wenn sie tumorfrei bleiben, wirklich noch gewillt sind, über 1,5 Jahre hinaus eine aktive Therapie durchzuführen, und sei es aufgrund dessen, dass sie milde Nebenwirkungen haben.

Diese Einteilung von Grad I bis IV ist für uns relevant. Ein Patient, der ein Jahr lang Grad-I-Nebenwirkungen hat und damit ein tägliches Schwächegefühl, hat nach einem Jahr oder 1,5 Jahren auch wirklich keine Lust mehr. Das muss man einfach einmal relativieren. In dieser Situation besteht zwar kein Grund zum Abbrechen, aber man hat einfach in dem Moment eine derartige Schwäche, dass man fragt, wann das vorbei ist, und sich sagt, ich bin ja tumorfrei.

Insofern ist die adjuvante Situation etwas Besonderes. Meines Erachtens liegen wir mit dem einen Jahr gut. Alle Zulassungsstudien für die neuen Medikamente sind über ein Jahr durchgeführt worden, und dies mit Ergebnissen, die ja nun wirklich sehr vielversprechend sind. Sie haben damit längere Therapien bei uns ersetzt und sind dabei gleich gut oder effizienter. Von daher, so muss man wirklich sagen, ist der Weg sicherlich, sich in Zukunft an dem einen Jahr zu orientieren und dann, wie Sie sagten, Herr Wörmann, ein Feintuning durchzuführen, natürlich immer in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil. Auch ein Jahr kann lang sein, wenn man viele Nebenwirkungen hat. Das war aber hier nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal: Weitere Fragen? – Keine. –Herr Stemmer, möchten Sie kurz zusammenfassen? – Bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Ich möchte mich nicht lange aufhalten. Ich weiß, wie lang Ihr Anhörungstag ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie brauchen auf uns keine Rücksicht zu nehmen. Der Patient steht im Mittelpunkt.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Das freut mich. – Ich danke Ihnen für die offene und sehr interessierte Diskussion. Ich möchte noch einmal die positiven Punkte unseres Medikamentes hervorheben. Die Kombination mit Dabrafenib und Trametinib bewirkt eine enorme Steigerung der Rezidivraten. Es heilt Patienten mit Melanom. Wir haben lange Nachbeobachtungszeiten. Wir haben Nebenwirkungen, die sicherlich bedeutsam sind, aber auch gut kontrollierbar. Insofern sehen wir in dieser Situation wirklich einen erheblichen Zusatznutzen unseres Medikaments. – Ich danke Ihnen für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Danke, dass Sie da waren. Selbstverständlich werden wir das, was jetzt hier besprochen worden ist, zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

# und

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

## Vorgang: 2018-10-01-D-384 Trametinib

Stand: Oktober 2016

| I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA | |
|---|---|
| **Trametinib**<br>**[in Kombination mit Dabrafenib zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms]** | |
| **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO** | |
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | *Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“* |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | Adjuvante Radiotherapie |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | *Es liegen keine Beschlüsse vor.* |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | *Siehe systematische Literaturrecherche* |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| **Wirkstoff**<br>**ATC-Code**<br>**Handelsname** | **Anwendungsgebiet**<br>(Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Trametinib/<br>Dabrafenib | Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. |
| Interferon alfa-2b<br>L03AB05<br>IntronA® | Malignes Melanom<br>Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. (Stand: Dezember 2015) |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Abteilung Fachberatung Medizin

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

## Vorgang: 2016-B-130 Dabrafenib/Trametinib

| | |
|---|---|
| Auftrag von: | Abt. AM |
| bearbeitet von: | Abt. FB Med |
| Datum: | 11.10.2016 |

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

**Inhalt**


Systematische Recherche: ..... 2

Indikation: ..... 3

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: ..... 3

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse ..... 4

Cochrane Reviews ..... 5

Systematische Reviews ..... 8

Leitlinien ..... 9

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren ..... 16

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: ..... 18

Literatur: ..... 20


## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation metastasiertes Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.09.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, Clinical Evidence, CCO, DAHTA, ESMO, G-BA, GIN, IQWiG, NCI, NGC, NICE, NCCN, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 830 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

**Indikation:**

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

**Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| Akdae | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CCO | Cancer Care Ontario |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NHS CRD | National Health Services Center for Reviews and Dissemination |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

keine

**Cochrane Reviews**

| | |
|---|---|
| **Mocellin S et al., 2013 [3].**<br>(assessed as up-to-date 22.8.2012)<br><br>**Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma** | 1. Fragestellung<br>*"To assess the disease-free survival and overall survival effects of interferon alpha as adjuvant treatment for people with high-risk cutaneous melanoma*."<br><br>2. Methodik<br><br>Population<br>"*We included people with high-risk skin melanoma, that is, those with regional lymph node metastasis undergoing radical lymph node dissection (AJCC stage III), or people without nodal disease but with primary tumour thickness greater than 1 mm (AJCC stage II).*"<br><br>Intervention<br>*"We included adjuvant (i.e. postoperative) interferon (experimental arm) versus observation or any treatment other than interferon (control arm)."*<br>*"Interferon regimens varied in terms of dosage (high-dose (20 megaunits (MU)/m²), intermediate-dose (10MU/m²), and low-dose (1 to 3MU/m²)), administration route (subcutaneously (s.c.), intramuscularly (i.m.), and intravenously (i.v.)), and duration of treatment (4 months to 5 years)"*<br><br>Endpunkt<br>"*The primary outcomes considered were disease-free survival and overall survival*."<br><br>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2012<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 RCTs (n=10.499), davon 16 RCTs Interferon vs. abwartendes Beobachten und 2 RCTs Interferon vs. GMK Melanomvakzine<br><br>Qualitätsbewertung der Studien:<br>*"We assessed risk of bias according to The Cochrane Collaboration checklist:*<br>*(a) the method of generation of the randomisation sequence;*<br>*(b) the method of allocation concealment;*<br>*(c) the blinding of participants, clinicians, and outcome assessors;*<br>*(d) the presence of incomplete outcome data; and*<br>*(e) selective outcome reporting.*<br>*This information was recorded in a 'Risk of bias' table"*<br><br>*"The main outcome measure was the hazard ratio (HR), defined* |

| | |
|---|---|
| | *as the ratio between the risk of event in the treatment arm (adjuvant interferon) and the same risk in the control arm (no adjuvant interferon). Hazard ratios were reported with their 95% confidence intervals (CIs). Survival data (HR) were either entered directly in RevMan or extrapolated from Kaplan-Meier plots using dedicated methods"*<br><br>*"We assessed the consistency of results (effect sizes) among studies using the two standard heterogeneity tests: the Chi²-based Cochran Q-test and the I² statistic"*<br><br>*"We used the 'leave-one-out' sensitivity analysis to systematically ascertain the impact of individual randomised studies on the overall effect."* |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br><br>Risk of Bias insgesamt niedrig<br><br>**Ergebnisse für Gesamtüberleben:**<br><br>- 15 RCTs mit 9.927 Patienten: HR 0,91 [95%-CI 0,85;0,97], p=0,0029, $I^2$=6% (Interferon signifikant überlegen), Ergebnisse robust in der Sensitivitätsanalyse<br>- Ergebnisse für Subgruppenanalyse: „*According to subgroup analysis, interferon is not associated with an OS benefit in participants with AJCC TNM stage III melanoma (that is, in participants with regional lymph node metastasis), whereas the OS advantage is maintained in trials including both participants with stage III and those with stage II disease (that is, without lymph node metastasis)*."<br>o TNM Stage II: 1 RCT (N=489), HR 0,70 [95%-CI 0,50;0,98], p=0,046, Interferon signifikant überlegen<br>o TNM Stage III: 5 RCTs, HR 0,95 [95%-CI 0,85;1,05], p=0,32, $I^2$=43%<br>o TNM stage II/III: 9 RCTs, HR 0,90 [95%-CI 0,83; 0,98], p=0,01, $I^2$=0%, Interferon signifikant überlegen.<br><br>**Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben**<br><br>- 17 RCTs mit 10.345 Patienten: HR 0,83 [95%-CI 0,78;0,87], p<0,00001, $I^2$=16% (Interferon signifikant überlegen), Ergebnisse robust in der Sensitivitätsanalyse<br>- Ergebnisse für Subgruppenanalyse: "*Overall, we found that none of the assessable factors we considered (interferon dose, TNM stage, year of publication, and treatment duration) significantly affected the impact of interferon on participants' DFS."* |

| | |
|---|---|
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br><br>"*Our findings support the efficacy of adjuvant interferon alpha (interferon) for the treatment of participants with high-risk (AJCC TNM stage II-III) cutaneous melanoma in terms of both disease-free survival and, to a lesser extent, overall survival. High-grade toxicity was observed in a minority of participants, who reported impairment in their quality of life. Nevertheless, participants reported relief from symptoms and improvement in quality of life after treatment discontinuation*." |

## Systematische Reviews

keine

**Leitlinien**

| | |
|---|---|
| **NICE, 2015 [5].**<br>**Melanoma: assessment and management**<br>**Nice guideline 14** | Leitlinie von NICE, erstellt durch das National Collaborating Centre for Cancer |
| | Methodik<br>*Critical Appraisal and Evidence Grading*<br>*"Following the literature search one researcher independently scanned the titles and abstracts of every article for each question, and full publications were obtained for any studies considered relevant or where there was insufficient information from the title and abstract to make a decision. When papers were obtained the researcher applied inclusion/exclusion criteria to select appropriate studies, which were then critically appraised. For each question, data were extracted and recorded in evidence tables and an accompanying evidence summary prepared for the GDG (see evidence review). All evidence was considered carefully by the GDG for accuracy and completeness."*<br>Grundlage der Leitlinie<br>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf fomal oder informell) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider ""To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."<br>– Formulierung der Empfehlungen durch Guideline Development Group (GDG) auf der Basis systematischer klinischer und ggf. ökonomischer Evidenzaufbereitung<br>– Suchzeitraum: Oktober 2014 |
| | Empfehlung 1<br>"*Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIA melanoma.*<br>*Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIB or IIIC melanoma unless a reduction in the risk of local recurrence is estimated to outweigh the risk of significant adverse effects*." (S. 148)<br>"*For stage IIIB-IIIC the GDG considered that the evidence of a significant reduction in local recurrence did not justify recommending routine use of adjuvant radiotherapy for these* |

| | |
|---|---|
| | *patients. The reasons for this were the absence of any evidence of an overall survival benefit of using adjuvant radiotherapy in stage IIIB-IIIC melanoma patients, and the evidence of increased risk of grade 3 lymphoedema after radiotherapy.*<br>*(…)*<br>*For stage IIIA patients no evidence was identified during the evidence review for this topic. The GDG considered the low risk of loco-regional recurrence after completion lymphadenectomy for stage IIIA disease, and the lack of a survival benefit from adjuvant therapy for stage IIIB and stage IIIC melanoma. As a result the GDG agreed that adjuvant radiotherapy for stage IIIA disease should be avoided in view of the possible harmful effects of the adverse events (lymphoedema and late effects of radiation)*." (S. 149)<br><br>NB:<br>adjuvante Therapie mit Interferon in der LL nicht adressiert |
| **NCCN, 2016 [4].**<br>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma<br>Version 3.2016 | *Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (USA)*<br>– *Update 3.2016* |
| | Grundlage der Leitlinie<br>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - eigenes Graduierungssystem - industriefinanziert - Angaben zu CoI in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden<br>Suchzeitraum: März 2015<br><br>Grades of Recommendation:<br>Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br>Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br>Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br>Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. |
| | Empfehlungen (ab S. MS-26) |

| | |
|---|---|
| | *"For all patients with stage III melanoma, postoperative management options include participation in a clinical trial and observation. For those with completely resected stage III melanoma, additional postoperative management options may include high-dose or pegylated IFN, biochemotherapy, or high-dose ipilimumab. Selection of an active adjuvant treatment for these patients depends on many factors, including patient preference, patient age and comorbidities, and risk of recurrence."*<br><br>Empfehlung 1<br><br>*"Interferon*<br><br>*Due to the inconsistency of results, NCCN does not recommend use of low-dose or intermediate-dose IFN. Adjuvant high-dose and pegylated IFN are both appropriate options for patients with completely resected stage III disease. This recommendation is category 2A for patients with either positive sentinel nodes or clinically positive nodes. There is panel consensus that high-level evidence supports IFN therapy for improving relapse-free survival in these patients, but that the effect of IFN on OS did not achieve statistical significance with long-term follow-up. Adjuvant high-dose IFN is a potentially toxic therapy that is not being used in all institutions, but panelists agree that it still may have a role in certain settings. The clinical trials cited above included very few patients with in-transit disease. Hence, adjuvant IFN is a category 2B recommendation for patients with completely resected stage III in-transit disease. Decisions about adjuvant IFN treatment should be made on an individual basis, after a thorough discussion with the patient about the potential benefits and side effects of therapy. If the decision is made to use adjuvant IFN, the best available evidence suggests that options include using either high-dose IFN with a planned duration of up to a year, or pegylated IFN with a planned duration of up to five years."*<br><br>Empfehlung 2<br><br>*"Adjuvant Radiation Therapy*<br><br>*Most patients with in situ or early-stage melanoma will be cured by primary excision alone. However, patients with desmoplastic melanomas, especially those with extensive neurotropism, are at high risk for local recurrence, especially if margins are suboptimal. Adjuvant radiation following surgery may be considered to improve local control. Adjuvant RT may be considered for select patients with clinically positive nodes and features predicting a high risk of nodal basin relapse. The NCCN panel discussed at length the value of adjuvant RT in patients at high risk of recurrence. Panelists agreed that high-level evidence indicates that adjuvant RT is useful in delaying or preventing nodal relapse. However,* |

| | |
|---|---|
| | *some institutions argued that the increased incidence of late RT-related toxicity could potentially outweigh the benefit of reducing nodal basin recurrence. This, coupled with the statistically insignificant trend towards worse OS in the RT arm resulted in substantial heterogeneity of opinion among panel members as to the role of adjuvant nodal basin RT. Patient characteristics that suggest potential use of radiation are those used as entry criteria in the phase III trial described above.396 The use of adjuvant RT for these patients is a category 2B recommendation, reflecting nonuniform panel consensus on its value. Careful patient selection based on location, size, number of positive nodes, and gross (instead of histologic) extranodal extension is critical. The benefits of adjuvant RT must be weighed against the increased likelihood of long-term skin and regional toxicities that can affect quality of life. Consideration should be given to potential interactions between radiation and systemic therapy. The current data regarding adjuvant RT, either WBRT or SRS, for resected brain metastases are insufficient to formulate a specific recommendation. Adjuvant RT should be considered for these patients on a case-by-case basis. With the advent of more effective systemic therapy, melanoma patients are living longer than in the past, and may be more susceptible to the long-term neurocognitive toxicity of WBRT*." (MS-26-30). |
| **Dummer R et al. 2015 [1].**<br><br>Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up | Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) |
| | Grundlage der Leitlinie<br><br>Methodenreport hier verfügbar: http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf<br><br>Details zu Literaturrecherche, -auswahl und –bewertung fehlen<br><br>Update vom Juli 2015<br><br>*"Levels of evidence*<br><br>*I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity*<br><br>*II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity*<br><br>*III Prospective cohort studies* |

| | |
|---|---|
| | *IV Retrospective cohort studies or case–control studies*<br>*V Studies without control group, case reports, experts opinions*<br><br>*Grades of recommendation*<br>*A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended*<br>*B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended*<br>*C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,…), optional*<br>*D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended*<br>*E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended"* |
| | Empfehlung:<br>"*Patients with resected stage III melanomas should be evaluated for adjuvant interferon therapy [II, B]. Subgroup analyses suggest patients with microscopic regional nodal involvement and/or ulcerated primaries are most likely to benefit from adjuvant IFN. In stage IIIB and higher, participation in clinical trials should be encouraged*."<br>(S. v131) |
| **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe**<br>**AWMF), 2016 [2].**<br><br>Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms | S3-Leitlinie zum Melanom<br>Version 2, 2016 |
| | Grundlage der Leitlinie<br>„Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.<br>**Evidenzbasierte Empfehlungen**: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche<br>**Konsensbasierte Empfehlungen**: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/0)." (S. 24) |

| | |
|---|---|
| | Level of Evidence:<br>1a = Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)<br>1b = Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)<br>1c = Alle oder keiner<br>2a = SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien<br>2b = Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)<br>2c = Ergebnisforschung; Ökologische Studien<br>3a = SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien<br>3b = Einzelne Fall-Kontroll-Studie<br>4 = Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)<br>5 = Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“<br><br>Empfehlungsgrade:<br>A = Starke Empfehlung<br>B = Empfehlung<br>0 = Empfehlung offen |
| | Empfehlungen zur adjuvanten Therapie:<br>a) Interferontherapie:<br>• „Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIB/C und IIIA-C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.“ (S. 100)<br>(Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1a-)<br>• „Patienten im AJCC-2009-Tumorstadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.“ (S. 100)<br>(Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b)<br>• „Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor eine adjuvante Therapie mit IFN-alpha diskutiert wurde.“<br>(Evidenzbasiertes Statement, Level of Evidence 1b)<br><br>b) Radiotherapie nach Lymphadenektomie:<br>• „Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der |

| | |
|---|---|
| | Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden:<br>- 3 befallene Lymphknoten,<br>- Kapseldurchbruch,<br>- Lymphknotenmetastase > 3 cm. (S. 91)<br>(Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b)<br>• „Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstationen sollte nach Resektion eines lymphogenen Rezidivs eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden.“ (S. 91)<br>(Expertenkonsens)<br>• „Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen.“ (S. 91)<br>(Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2b)<br>• „Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.“ (S. 92)<br>(Evidenzbasiertes Statement, Level of Evidence 2b)<br><br>Evidenz aus 2 RCTs und mehreren retrospektiven Beobachtungsstudien; kein nachgewiesener Einfluss auf Überleben oder progressionsfreies Überleben, sondern lediglich auf regionale Tumorkontrolle. |

**Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

| | |
|---|---|
| **Sun A et al., 2016 [7].**<br><br>The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma. | Leitlinie von Cancer Care Ontario<br><br>*"Recommendation 1*<br>*For patients at high risk for recurrence at the primary site following curative resection, adjuvant RT may be a reasonable option if adequate clear margins are unachievable."*<br><br>*"Recommendation 2*<br>*No evidence-based recommendation for adjuvant RT can be made for patients following curative resection for primary melanoma with satellites, or for recurrence at the primary melanoma site; however, based on expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be a reasonable option for these patients if adequate clear margins are unachievable."*<br><br>*"Recommendation 3*<br>*For patients diagnosed with desmoplastic melanoma, adjuvant RT following curative resection for the primary tumour is a reasonable option to improve local control."*<br><br>*"Recommendation 4*<br>*No evidence-based recommendation can be made for patients following curative resection for in-transit primary melanoma or in-transit recurrences; however, based on the expert opinion of the Working Group, adjuvant RT may be considered on a case-by-case basis."*<br><br>*"Recommendation 5*<br>*Following lymphadenectomy either for stage III melanoma patients at high risk for lymph node relapse, or for all patients with nodal recurrence, adjuvant RT to the regional nodal basin is a reasonable option to improve local regional control."* |
| **Petrella T et al., 2013 [6].**<br><br>Systemic Adjuvant Therapy for Patient at High Risk for Recurrent Melanoma<br><br>Version 4 | Leitlinie von Cancer Care Ontario<br><br>"*RECOMMENDATIONS*<br>• *Patients with high-risk melanoma should be encouraged to participate in appropriate clinical trials exploring novel therapeutics, given that at most a small OS benefit exists with currently available therapies.*<br>• *The Melanoma Disease Site Group recommends that high dose interferon alpha 2b therapy (20 x106 U/$m^2$/d intravenously five days/week for four weeks, then 10X106 U/$m^2$ subcutaneously three times weekly for 48 weeks) be discussed and offered to the high-risk group defined above to increase DFS. It may be used as adjuvant treatment, provided that each patient has been made aware of the relative risks, benefits, and costs of this therapy and wishes to proceed.*<br>• *The Melanoma Disease Site Group recommends that pegylated interferon (6µg/kg subcutaneously per week for 8 weeks followed by 3µg/kg subcutaneously per week for a duration of 5 years) be considered as a reasonable alternative to high dose interferon in high-risk melanoma patients. It may be used as adjuvant* |

| | |
|---|---|
| | *treatment, provided that each patient has been made aware of the relative risks, benefits, and costs of this therapy and wishes to proceed.*<br>• *At this time, there is insufficient evidence to recommend one month of high dose interferon alone.*" |

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 06.09.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees |
| #2 | melanom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #3 | (skin* or cutaneous):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #4 | (neoplasm* or sarcoma* or tumor* or tumour* or cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #5 | #3 and #4 |
| #6 | #1 or #2 or #5 |
| #7 | MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees |
| #8 | (metastatic* or metastas* or advanced or unresectable* or malignant* or maligne*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #9 | #7 or #8 |
| #10 | #6 and #9 |
| #11 | #10 Publication Year from 2011 to 2016 |

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.09.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | melanoma[MeSH Terms] |
| 2 | melanom*[Title/Abstract] |
| 3 | (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract] |
| 4 | ((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract] |
| 5 | (#3 AND #4) |
| 6 | (#1 OR #2 OR #5) |
| 7 | metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne*[Title/Abstract] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms] |
| 8 | (#6 AND #7) |
| 9 | (#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) |
| 10 | (#8) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR |

| | |
|---|---|
| | overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))) |
| 11 | (#9 OR #10) |
| 12 | (#11) AND ("2011/09/01"[PDAT] : "2016/09/07"[PDAT]) |
| 13 | (#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.09.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | (melanoma[MeSH Terms]) OR melanoma*[Title] |
| 2 | (skin[Title] OR cutaneous[Title]) |
| 3 | (neoplasm*[Title] OR sarcoma*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR cancer*[Title]) |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |
| 6 | (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) |
| 7 | #5 AND #6 |
| 8 | (#7) AND ("2011/09/01"[PDAT] : "2016/09/07"[PDAT]) |

**Literatur:**


1. **Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U.** Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v126-132.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernr. 032-024OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 07.2016. [Zugriff: 07.09.2016]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Melanom_Langversion_2.0_OL_04082016.pdf.
3. **Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion SV.** Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013; (6):Cd008955. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008955.pub2/abstract.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma, Version 3.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 07.09.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. London (GBR): NICE; 07.2015. [Zugriff: 07.09.2016]. (NICE guideline; Band 14). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853.
6. **Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCready DR.** Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2013. [Zugriff: 07.09.2016]. (Program in Evidence-based Care Evidence-based Series; Band 8-1 Version 4). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34373.
7. **Sun A, Souter LH, Hanna TP, Joshua AM, McWhirter E, Rajagopal S, et al.** The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected melanoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 07.09.2016]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 8-9). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=351573.