

IQWiG-Berichte – Nr. 697

Trametinib (Melanom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-60
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.09.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-60

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Integrierte Onkologie, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Deborah Ingenhag
- Lars Beckmann
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Trametinib, Dabrafenib, Melanom, Nutzenbewertung, NCT01682083

Keywords: Trametinib, Dabrafenib, Melanoma, Benefit Assessment, NCT01682083

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	41
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	43
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	43
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	43
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	44
2.7.3.2 Studienpool	44
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)	45
2.7.4.1 Studiendesign und Population	45
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	47
2.7.4.3 Ergebnisse	48

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	48
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	49
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	55
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	56
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	56
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	56
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	56
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	58
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	58
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	58
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	58
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	58
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	59
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	59
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	59
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	62
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62

3.2.6	Versorgungsanteile	62
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5	Literatur	68
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	70
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	72
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trametinib + Dabrafenib	3
Tabelle 3: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trametinib + Dabrafenib	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	12
Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie ^a empfohlenen routinemäßigen Diagnostik	15
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	17
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	18
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	21
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	23
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	27
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	30
Tabelle 18: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ...	35
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten.....	37
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.....	39
Tabelle 21: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 22: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	65
Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	72
Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	74
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo	75
Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo.....	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie COMBI-AD zum 1. Datenschnitt (30.06.2017)	70
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie COMBI-AD zum 1. Datenschnitt (30.06.2017)	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie COMBI-AD zum 2. Datenschnitt (30.04.2018)	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)
CT	Computertomografie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology-Performance Status
eCRF	elektronischer Fallberichtsbogen
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important Difference
MRT	Magnetresonanztomografie
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFS	rezidivfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2018 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trametinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (nachfolgend Trametinib + Dabrafenib genannt) im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im Stadium III mit Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (BRAF)-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trametinib + Dabrafenib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten ^c
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2. AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Studiendesign

Für die Nutzenbewertung liegt eine relevante Studie (COMBI-AD) vor. Bei der Studie COMBI-AD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Stadium III (nach Version 7 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer) mit BRAF V600E/K-Mutation eingeschlossen. Davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm. Die Studienpopulation deckt somit nicht vollständig das Anwendungsgebiet ab, welches keine Einschränkung auf eine bestimmte BRAF-V600-Mutation oder die Größe von Lymphknotenmetastasen vorsieht. Zudem wurden nur

Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend Eastern Cooperative Oncology-Performance Status 0 oder 1 eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 870 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib (N = 438) oder Placebo (N = 432) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte bis auf Dosisanpassungen nach den Vorgaben der Fachinformationen. Abweichend von der Fachinformation war für Dabrafenib keine 3. Dosisreduktionsstufe auf 50 mg 2-mal täglich vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt der Studie war rezidivfreies Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

Nach dem Auftreten eines Rezidivs konnten die Patientinnen und Patienten, sowie der behandelnde Arzt bzw. Ärztin entblindet werden. Bezüglich der Wahl der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, diese sollten entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt werden. Ein geplanter Wechsel (Treatment Switching) vom Placeboarm zur Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib war nicht vorgesehen. Die Art der Folgetherapie, sowie das Ansprechen auf die Folgetherapie sollten dokumentiert werden.

Datenschnitte

Die Studie COMBI-AD ist aktuell noch laufend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (30.06.2017) sowie zum 2. Datenschnitt (30.04.2018) gemeinsam betrachtet. Für alle anderen in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (30.06.2017) vor.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Die in der Studie COMBI-AD durchgeführten Untersuchungen bilden die Empfehlungen der S3-Leitlinie zwar nicht vollständig ab. Unterschiede liegen hinsichtlich diagnostischer Verfahren (Sonografie der Lymphknoten und Labordiagnostik des Tumormarkers S100B waren nicht vorgesehen) und bei Untersuchungsintervallen vor. Dennoch wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie COMBI-AD engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das in der Studie COMBI-AD angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten gewertet wird.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene, sowie für alle Ergebnisse der in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesundheitszustand als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die visuelle

Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), ergibt sich für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte, bis auf den Gesundheitszustand, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die EQ-5D VAS, kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt gemeinsam betrachtet. Sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt zeigt sich 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben zeigen ebenfalls zu beiden Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der Studie COMBI-AD keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Für

den Endpunkt SUEs liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 sowie ≥ 65 Jahre ergibt sich zwar 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Spezifische UEs

Schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sowohl für schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber wie auch schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Neoplasien

Neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden. Der pU legt jedoch nur Auswertungen entsprechend der allgemeinen Nachbeobachtungsdauer für UEs 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 kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.

Positive Effekte ergeben sich für das Gesamtüberleben 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 Gesamtüberleben und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

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

Tabelle 3: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ^c	Beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. In die Studie COMBI-AD wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufwiesen. Die Mutation des BRAF-Gens war beschränkt auf die Substitution V600E und V600K. Die Studienpopulation deckt somit 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; nach AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die eine andere BRAF-V600 Mutation aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (nachfolgend Trametinib + Dabrafenib genannt) im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit einem Melanom im Stadium III mit Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma – isoform B(BRAF)-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trametinib + Dabrafenib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Beobachtendes Abwarten ^c
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2. AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trametinib + Dabrafenib (Stand zum 17.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Trametinib + Dabrafenib (letzte Suche am 17.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Trametinib + Dabrafenib (letzte Suche am 17.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trametinib + Dabrafenib (letzte Suche am 09.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
COMBI-AD	ja	ja ^b	nein ^b
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Der pU hat hier Rechte an den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib im Jahre 2015 vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMBI-AD	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit histologisch bestätigtem, kutanen Melanom ^b , welches <ul style="list-style-type: none"> ▪ dem Stadium III^c zugeordnet wurde, ▪ eine BRAF V600E/K-Mutation aufweist, ▪ vollständig reseziert^d wurde. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG- Status 0 oder 1.	Trametinib + Dabrafenib (N = 438) Placebo (N = 432)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 12 Monate oder bis zum Rezidiv, Tod, nicht akzeptablen UEs, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, Studienende ^e Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende ^e	169 Zentren in 25 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013–laufend Datenschnitte: ▪ 30.06.2017 ^g ▪ 30.04.2018 ^h	primär: rezidivfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Patientinnen und Patienten, die mehrere primäre Melanome aufweisen, sind nur geeignet, wenn diese zeitgleich auftreten. Patientinnen und Patienten mit mehreren, gleichzeitigen primären Melanomen, die voneinander entfernt liegen, sind geeignet, wenn jede der Läsionen entweder eine lokale Erkrankung oder eine resezierbare regionale Erkrankung darstellt. Patientinnen und Patienten, bei denen schon früher ein malignes Melanom Stadium III oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine maligne Erkrankung mit aktivierender RAS-Mutation vorlag, waren von der Studie ausgeschlossen.
- c: Nach AJCC-Klassifikation Version 7 [3].
- d: Der Zeitpunkt der letzten Resektion durfte nicht mehr als 12 Wochen vor der Randomisierung zurückliegen.
- e: Das Studienende ist nach etwa 597 Todesfällen (70 % der Patientinnen und Patienten) geplant (finale Analyse für das Gesamtüberleben).
- f: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben
- g: Ursprünglich sollte der primäre Datenschnitt zum Zeitpunkt erfolgen, wenn 467 der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv hatten. Aufgrund geringerer Rezidivraten als erwartet wurde mit dem Protokoll Amendment 7 in Rücksprache mit der FDA und der EMA der primäre Datenschnitt vorgezogen auf einen zeitbezogenen Zeitpunkt, 2,5 Jahre nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient die 1. Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Ein weiterer Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach ca. 299 Todesereignissen geplant (voraussichtlich 2024).
- h: Der 2. Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA nachgefordert.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
COMBI-AD	Trametinib, 2 mg 1-mal täglich, oral + Dabrafenib, 150 mg 2-mal täglich, oral	Trametinib-Placebo, 1-mal täglich, oral + Dabrafenib-Placebo, 2-mal täglich, oral
<p>Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren bei beiden Wirkstoffen erlaubt^a. Dosisreduktionen unter 75 mg Dabrafenib 2-mal täglich oder unter 1 mg Trametinib 1-mal täglich waren nicht erlaubt.</p> <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene Krebstherapien wie Chemotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, Vakzintherapie, Radiotherapie, Krebstherapien im Rahmen klinischer Studien waren verboten ▪ eine frühere Operation zur Behandlung eines Melanoms war erlaubt <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung (z. B. Bluttransfusionen, Blutprodukte, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Schmerzmittel) <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien ▪ Arzneimittel, die starke Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 2C oder 3A sind^b 		
<p>a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war eine Fortsetzung der Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament weiterhin möglich.</p> <p>b: unter speziellen Umständen (z. B. Einmalgabe im Rahmen einer Prozedur) war eine Einnahme dieser Arzneimittel möglich; währenddessen musste die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen werden</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Bei der Studie COMBI-AD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem, kutanen Melanom im Stadium III (nach Version 7 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC] [3]) mit BRAF V600E/K-Mutation eingeschlossen. Davon ausgenommen waren Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm.

Der Zulassung nach umfasst die Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation jedoch alle Patientinnen und Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion [4,5]. Eine Einschränkung hinsichtlich der Größe von Lymphknotenmetastasen ist nicht vorgesehen. Die Studienpopulation deckt somit 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 [6].

Der Nachweis des BRAF V600E/K-Mutationsstatus erfolgte mittels dem bioMerieux THxID BRAF Testsystem in einem zentralen Referenzlabor. Der Zulassung nach ist die Patientenpopulation nicht auf eine bestimmte BRAF-V600-Mutation beschränkt. Die V600E-Mutation stellt jedoch die häufigste (> 90 %) und die V600K-Mutation die zweithäufigste (> 5 %) Mutation bezogen auf den BRAF-V600-Mutationsstatus beim Melanom dar, sodass dadurch die Patientenpopulation nicht in relevanter Form eingeschränkt wurde [7].

Der Zeitpunkt der letzten Resektion durfte nicht mehr als 12 Wochen vor der Randomisierung zurückliegen. Zudem wurden nur Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend Eastern Cooperative Oncology (ECOG)-Performance Status (PS) 0 oder 1 eingeschlossen. Im Hinblick auf eine mögliche Vorbehandlung waren Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen, die eine vorangegangene Krebstherapie, Radiotherapie eingeschlossen, erhalten hatten. Lediglich eine frühere Operation zur Behandlung eines Melanoms war erlaubt.

In die Studie wurden insgesamt 870 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib (N = 438) oder Placebo (N = 432) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K) und Stadium der Erkrankung (IIIA, IIIB, IIIC nach AJCC Version 7). Bei den Stratifizierungsfaktoren ergaben sich Unterschiede zwischen den Angaben im Interactive Voice Response System (IVRS) bei Randomisierung und den Angaben im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) (siehe auch Abschnitt 2.7.4.1). Die nachfolgenden Angaben zum Erkrankungsstadium in den Patientencharakteristika und den Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Zuordnung entsprechend der Angaben im eCRF. Die Angaben zum BRAF-V600-Mutationsstatus entsprechen denen zum Zeitpunkt der Randomisierung (IVRS), da hinsichtlich der Zuteilung nach eCRF keine Subgruppenanalysen vorlagen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entsprach bis auf Dosisanpassungen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [4,5]. Abweichend von der Fachinformation war für Dabrafenib keine 3. Dosisreduktionsstufe auf 50 mg 2-mal täglich vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat (siehe Abschnitt 2.7.4.1).

Nach dem Auftreten eines Rezidivs konnten die Patientinnen und Patienten, sowie der behandelnde Arzt bzw. Ärztin entblindet werden. Bezüglich der Wahl der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, diese sollten entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt werden. Ein geplanter Wechsel (Treatment Switching) vom Placeboarm zur Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib war nicht vorgesehen. Die Art der Folgetherapie, sowie das Ansprechen auf die Folgetherapie sollten dokumentiert werden. Insgesamt erhielten 82 % der

Patientinnen und Patienten im Placeboarm und 87 % im Kombinationstherapiearm eine Krebstherapie nach Auftreten eines Rezidivs. Dabei erhielt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Placeboarm (55 %) eine zielgerichtete Therapie in Form eines BRAF- und / oder MEK-Inhibitors, darunter auch Dabrafenib und Trametinib. Im Kombinationstherapiearm erhielt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie (52 %) und 37 % weiterhin eine zielgerichtete Therapie.

Primärer Endpunkt der Studie war rezidivfreies Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen.

Die Überprüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten in der Studie wird weiter unten im Text erläutert.

Datenschnitte

Der pU legt mit dem vorliegenden Dossier 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 30.06.2017
- 2. Datenschnitt: 30.04.2018 (für die Endpunkte RFS und fernmetastasenfreies Überleben)

Die Studie COMBI-AD ist aktuell noch laufend. Ursprünglich sollte der primäre Datenschnitt zum Zeitpunkt erfolgen, wenn 467 der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv hatten. Aufgrund geringerer Rezidivraten als erwartet wurde mit dem Protokoll Amendment Nr. 7 in Rücksprache 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 hat. Dies entspricht dem 1. Datenschnitt zum 30.06.2017. Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens ist nach etwa 299 Todesereignissen geplant (voraussichtlich im Jahr 2024).

Der 2. Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA für den Endpunkt RFS nachgefordert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt zum 30.06.2017 herangezogen. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vor. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Für den Endpunkt Rezidive bzw. RFS liegen auch Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 30.04.2018 vor. Für diese Endpunkte wird der 2. Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zusätzlich als relevant erachtet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die

Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst [8].

Gemäß S3-Leitlinie soll die Nachsorge risikoadaptiert erfolgen, d. h. unter Berücksichtigung von Faktoren wie Zeit seit der Primärdiagnose und Krankheitsstadium nach AJCC. Dabei empfiehlt die S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der vorliegenden Bewertung zur Früherkennung von Rezidiven neben einer regelmäßigen gezielten Selbstuntersuchung die in Tabelle 8 dargestellten diagnostischen Untersuchungen.

Tabelle 8: Nachsorgeschema der in der S3-Leitlinie^a empfohlenen routinemäßigen Diagnostik

Untersuchung	Zeit seit der Primärdiagnose		
	Jahr 1–3	Jahr 4 + 5	Jahr 6–10
Körperliche Untersuchung	alle 3 Monate	alle 3 Monate	alle 6 Monate
Bildgebende Untersuchungen ^b	alle 6 Monate	- ^c	- ^c
Lymphknotenultraschall	alle 3 Monate	alle 6 Monate	- ^c
Tumormarker S100B	alle 3 Monate	alle 6 Monate	- ^c
a: siehe Referenz [8] b: Schnittbildgebung (CT oder MRT) c: keine allgemeine Empfehlung für routinemäßige Durchführung angegeben CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie			

In der Studie COMBI-AD durchgeführte Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus

Der Vergleichsarm der Studie COMBI-AD stellt eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten dar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Folgende Untersuchungen zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. Erkennung von Rezidiven wurden in der Studie COMBI-AD durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung
- Dermatologische Untersuchung
- Computertomografie (CT) des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs oder gegebenenfalls Magnetresonanztomografie (MRT); MRT des Gehirns gemäß klinischer Indikation
- Biopsie bei verdächtigen Befunden im Rahmen der klinischen Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde während der Behandlung jeden Monat, danach alle 3 Monate bis Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Die dermatologische Untersuchung wurde während der Behandlung alle 2 Monate, danach alle 3 Monate bis Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt. Trat ein Rezidiv während des Behandlungszeitraums auf, erfolgte die dermatologische Untersuchung weiterhin alle 3 Monate für bis zu 6 Monate nach Abbruch der

Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie. Dies entspricht der Fachinformation zu Dabrafenib, die im Hinblick auf das mögliche Auftreten kutaner Plattenepithelkarzinome unter der Therapie als Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung dermatologische Untersuchungen bis 6 Monate nach Absetzen der Therapie oder bis zum Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie empfiehlt [4]. Weiterhin sollte in der Studie COMBI-AD im Rahmen der dermatologischen Untersuchung die Patientin bzw. der Patient regelmäßig auf eine Selbstuntersuchung zur Melanom-Prävention hingewiesen werden. Inwiefern während der körperlichen oder der dermatologischen Untersuchung beispielsweise eine Sonografie der Resektionsstelle oder der Lymphknoten erfolgte geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Es wird lediglich erwähnt, dass Sonografie nicht ausreichend ist um Fernmetastasen zu erfassen, sodass Veränderungen, die über Sonografie identifiziert wurden, mittels CT oder MRT zu bestätigen sind.

Ein CT des Brust-, Bauch- und Beckenbereichs wurde alle 3 Monate bis zum Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Auftreten eines Rezidivs durchgeführt.

Nach dem Auftreten eines Rezidivs, sei es ein lokales / regionales Rezidiv, eine Fernmetastase, oder ein zweites Melanom, sollten keine weiteren systematischen Untersuchungen zur Rezidiverfassung durchgeführt werden.

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die in der Studie COMBI-AD durchgeführten Untersuchungen bilden nicht vollständig die Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Insbesondere die Sonografie der Lymphknoten und die Labordiagnostik des Tumormarkers S100B waren entgegen der Empfehlung der Leitlinie nicht im Protokoll vorgesehen. Im Hinblick auf die Untersuchungsintervalle ergeben sich weitere Unterschiede zur S3-Leitlinie, welche die körperliche Untersuchung während der ersten 5 Jahre der Nachsorge in einem Abstand von 3 Monaten vorsieht. In der Studie hingegen wurde die körperliche sowie die dermatologische Untersuchung nur während der ersten 2 Jahre in einem Abstand von bis zu 3 Monaten und danach nur noch alle 6 Monate bis zu einem Rezidiv durchgeführt. Dagegen erfolgten die bildgebenden Untersuchungen während der ersten 2 Jahre häufiger als in der S3-Leitlinie empfohlen.

Trotz der Abweichungen von den Empfehlungen der S3-Leitlinie wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie COMBI-AD engmaschig und gezielt zur Erkennung von Rezidiven untersucht, sodass das in der Studie COMBI-AD angewandte Untersuchungsregime als eine hinreichende Annäherung an die oben beschriebene Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
COMBI-AD	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zum Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende
Morbidität	
rezidivfreies Überleben	alle 3 Monate bis zum Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Rezidiv oder Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Studienende
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	alle 3 Monate bis zum Monat 24 und danach alle 6 Monate bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung; neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten bis zum Studienende beobachtet werden
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist systematisch verkürzt, da Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch Endpunkte zu Nebenwirkungen wie auch das Überleben über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Endpunkte in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Trametinib + Dabrafenib	Placebo ^a
Charakteristika		
Kategorie		
COMBI-AD	N ^b = 438	N ^b = 432
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (14)	51 (13)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	45 / 55
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	432 (99)	427 (99)
asiatisch	6 (1)	5 (1)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika: USA und Kanada	48 (11 ^c)	48 (11 ^c)
Europa und Israel	330 (75 ^c)	320 (74 ^c)
Asien-Pazifik ohne Australien und Neuseeland	5 (1 ^c)	4 (1 ^c)
Südamerika	5 (1 ^c)	3 (1 ^c)
Australien und Neuseeland	50 (11 ^c)	57 (13 ^c)
Krankheitsstadium nach AJCC7 / AJCC8-Klassifikation ^d , n (%)		
IIIA	83 (19) / 50 (11 ^c)	71 (16) / 39 (9 ^c)
IIIB	169 (39) / 145 (33 ^c)	187 (43) / 154 (36 ^c)
IIIC	181 (41) / 217 (50 ^c)	166 (38) / 214 (49 ^c)
IIID ^e	– / 22 (5 ^c)	– / 17 (4 ^c)
unbekannt	5 (1) / 4 ^c (1 ^c)	8 (2) / 8 ^c (2 ^c)
BRAF-Mutationsstatus ^f , n (%)		
V600E	400 (91)	395 (91)
V600K	38 (9)	37 (9)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	405 ^g (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	5,0 [4; 19]	6,0 [4; 20]
Therapieabbruch Dabrafenib ^h , n (%)	163 ⁱ (37)	205 (47)
Therapieabbruch Trametinib ^h , n (%)	158 ⁱ (36)	205 (47)
Studienabbruch ^j , n (%)	47 (11)	62 (14)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Die Zuordnung erfolgte anhand der Angaben im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF)</p> <p>e: Stadium IIID wurde erst mit der AJCC8-Klassifikation eingeführt, entfällt daher für AJCC7-Klassifikation</p> <p>f: Einteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung (IVRS)</p> <p>g: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht.</p> <p>h: Die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch im Kombinationstherapiearm war das Auftreten von UEs, während im Placeboarm der häufigste Grund ein Rezidiv der Erkrankung war</p> <p>i: Im Kombinationstherapiearm hatten jeweils 5 Patientinnen oder Patienten die Dabrafenib bzw. Trametinib Therapie beendet bei Fortsetzung der Trametinib bzw. Dabrafenib Therapie.</p> <p>j: Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (30.06.2017)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; IVRS: Interactive Voice Response System; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich</p>
--

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 50 bzw. 51 Jahre alt und in der Mehrheit männlich. Sowohl nach der zum Zeitpunkt der Randomisierung gültigen Version 7 [3], als auch nach der aktuellen Version 8 der AJCC-Klassifikation [6] ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten in dem jeweiligen Erkrankungsstadium zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Entsprechend der aktuellen AJCC8-Klassifikation waren zum Zeitpunkt vor Resektion ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIC, ca. 34 % im Stadium IIIB und ca. 10 % im Stadium IIIA. Nur wenige ($\leq 5\%$) Patientinnen und Patienten weisen ein Krankheitsstadium entsprechend Stadium IIID auf, welches in der AJCC8- im Vergleich zur AJCC7-Klassifikation neu hinzugekommen ist [6]. Der Zeitraum zwischen Diagnose und Randomisierung betrug im Median 5 bzw. 6 Monate. Im Hinblick auf den Allgemeinzustand wiesen über 90 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 zum Zeitpunkt der Randomisierung auf, wobei Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 von der Studie ausgeschlossen waren.

Unterschiede zeigen sich in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch. Dabei brachen mehr Patientinnen und Patienten im Placeboarm als unter Trametinib + Dabrafenib die Therapie ab. Hauptgrund für einen Therapieabbruch im Placeboarm war das Auftreten eines Rezidivs und im Trametinib + Dabrafenib-Arm das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Trametinib + Dabrafenib	Placebo ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
COMBI-AD	N = 438	N = 432
Behandlungsdauer Dabrafenib ^b [Monate]		
Median [Min; Max]	11,0 [0; 12]	10,0 [0;12]
Mittelwert (SD)	8,2 (4,0)	7,7 (3,9)
Behandlungsdauer Trametinib ^b [Monate]		
Median [Min; Max]	11,0 [0; 12]	10,0 [0;12]
Mittelwert (SD)	8,3 (3,9)	7,7 (3,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben und Rezidive (1. Datenschnitt 30.06.2017)		
Median [Q1; Q3]	34,0 [28,0; 39,0]	33,0 [20,5; 39,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Rezidive (2. Datenschnitt 30.04.2018)		
Median [Q1; Q3]	44,0 [38,0; 49,0]	42,0 [20,5; 49,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	32,7 [17,4; 38,7]	28,3 [11,0; 38,5]
Mittelwert (SD)	28,0 (13,5)	24,8 (14,9)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	12,0 [7,4; 12,1]	11,9 [5,4; 12,1]
Mittelwert (SD)	9,7 (3,8)	9,0 (3,7)
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)		
b: inklusive Therapieunterbrechungen		
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

In der medianen Behandlungs-, sowie Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben, Rezidive und Nebenwirkungen zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Beobachtungsdauer zum Gesundheitszustand, operationalisiert über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), zeigt sich im Median ein Unterschied von ca. 4 Monaten, welcher vermutlich auf einen im Verlauf der Studie

zunehmend unterschiedlichen Anteil an Rückläufen in den beiden Studienarmen zurückzuführen ist. Hierdurch wird die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts beeinflusst (siehe Abschnitt 2.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
COMBI-AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie COMBI-AD wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Neoplasien
- schwerwiegende Augenerkrankungen
- schwerwiegendes Fieber
- Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte zur Morbidität, aber keine Endpunkte zu spezifischen UEs heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Der Endpunkt Rezidive wird vom pU im Dossier Rezidivrate genannt.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für alle Endpunkte auf dem 1. Datenschnitt. Für den Endpunkt Rezidive bzw. RFS werden zusätzlich die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dargestellt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Für die übrigen Endpunkte liegen keine Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind keine Änderungen der Ergebnisse zum 2. Datenschnitt zu erwarten, da für alle Patientinnen und Patienten bereits zum 1. Datenschnitt die geplante Nachbeobachtungszeit für Nebenwirkungen (bis Ende bzw. Abbruch der Therapie zuzüglich 30 Tage) abgeschlossen war.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Neoplasien ^d	Schwerwiegende Augenerkrankungen ^e	Schwerwiegendes Fieber ^f	Weitere spezifische UEs ^g
COMBI-AD	ja	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja ⁱ	ja	ja	ja
<p>a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase, zweitem primärem Melanom oder Tod jedweder Ursache (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>b: erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>c: Unklar ist, ob Trametinib + Dabrafenib abgebrochen wurden, oder nur eine der beiden Studienmedikationen.</p> <p>d: operationalisiert über die SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>e: operationalisiert über die SOC Augenerkrankungen der SUEs (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>f: operationalisiert über den PT Fieber der SUEs; gemäß Studienprotokoll sollte Fieber als SUE erfasst werden, wenn es begleitet wurde von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache</p> <p>g: betrachtet wird die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>h: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>i: neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende erfasst werden; vorliegende Auswertungen umfassen nur den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung (siehe Tabelle 9)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Studienebene	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Neoplasien ^d	Schwerwiegende Augenerkrankungen ^e	Schwerwiegendes Fieber ^f	Weitere spezifische UEs ^g
COMBI-AD	N	N	N	H ^h	– ⁱ	N	N	N	N	N	N	N
<p>a: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase, zweitem primären Melanom oder Tod jedweder Ursache (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>b: erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>c: Unklar ist, ob Trametinib + Dabrafenib abgebrochen wurden, oder nur eine der beiden Studienmedikationen.</p> <p>d: operationalisiert über die SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende erfasst werden; vorliegende Auswertungen umfassen nur den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung (siehe Tabelle 9)</p> <p>e: operationalisiert über die SOC Augenerkrankungen der SUEs (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>f: operationalisiert über den PT Fieber der SUEs; gemäß Studienprotokoll sollte Fieber als SUE erfasst werden, wenn es begleitet wurde von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache</p> <p>g: betrachtet wird die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>h: aufgrund des im Studienverlaufs sinkenden Rücklaufs von Fragebögen, der sich zudem zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet</p> <p>i: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>												

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben, sowie zu dem Endpunkt Rezidive, vom pU als Rezidivrate bezeichnet, wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Auch für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, die er jedoch anhand der Ereigniszeitanalysen vorgenommen hat. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Der pU stellt spezifische UEs (UEs von besonderem Interesse [AESI]) lediglich deskriptiv dar und bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse ebenfalls als niedrig.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür ist der im Studienverlauf sinkende Rücklauf von Fragebogen, der sich zudem zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch ein.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Trametinib + Dabrafenib mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Stadium III nach vollständiger Resektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurve für die herangezogene Ereigniszeitanalyse zum Gesamtüberleben, sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt rezidivfreies Überleben befindet sich in Anhang A. Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs ist in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib		Placebo ^a		Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
COMBI-AD					
Mortalität					
Gesamtüberleben (1. Datenschnitt 30.06.2017)	438	n. e. [n. e.; n. e.] 60 (13,7 ^b)	432	n. e. [n. e.; n. e.] 93 (21,5 ^b)	0,52 [0,37; 0,73] ^c < 0,001 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)					
b: eigene Berechnung					
c: Effektschätzung HR und 95 %-Konfidenzintervalle 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)					
d: asymptotischer p-Wert aus dem adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell					
AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib		Placebo ^a		Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
COMBI-AD					
Morbidity					
Rezidive ^b					
1. Datenschnitt (30.06.2017)	438	166 (37,9)	432	248 (57,4)	0,66 [0,57; 0,76] ^c ; < 0,001 ^d
lokales / regionales Rezidiv	438	61 (13,9 ^e)	432	114 (26,4 ^e)	– ^f
Fernmetastasen	438	103 (23,5 ^e)	432	133 (30,8 ^e)	– ^f
zweites primäres Melanom	438	7 (1,6 ^e)	432	8 (1,9 ^e)	– ^f
Tod	438	3 (0,7 ^e)	432	1 (0,2 ^e)	– ^f
2. Datenschnitt (30.04.2018)	438	177 (40,4 ^e)	432	254 (58,8 ^e)	0,69 [0,60; 0,79] ^e < 0,001 ^g
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 ^e)	432	1 (0,2 ^e)	– ^f
ergänzend dargestellt: Rezidivfreies Überleben					
1. Datenschnitt (30.06.2017)	438	Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [44,5; n. e.]	432	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 16,6 [12,7; 22,1]	HR: 0,43 [0,35; 0,53] ^h < 0,001 ⁱ
2. Datenschnitt (30.04.2018)	438	Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [46,9; n. e.]	432	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 16,6 [12,7; 22,1]	HR: 0,49 [0,40; 0,59] ^j < 0,001 ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib		Placebo ^a		Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
COMBI-AD					
Nebenwirkungen (1. Datenschnitt 30.06.2017)					
UEs (ergänzend dargestellt)	435	422 (97,0)	432	380 (88,0)	–
SUEs ^l	435	155 (35,6)	432	44 (10,2)	3,50 [2,57; 4,76] ^e < 0,001 ^g
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	435	181 (41,6)	432	61 (14,1)	2,95 [2,28; 3,81] ^e < 0,001 ^g
Abbruch wegen UEs ^m	435	114 (26,2)	432	12 (2,8)	9,43 [5,28; 16,85] ^e < 0,001 ^g
Neoplasien ⁿ (SOC)	435	8 (1,8 ^e)	432	12 (2,8 ^e)	0,66 [0,27; 1,60] ^c 0,357 ^d
schwerwiegende Augenerkrankungen (SOC)	435	9 (2,1 ^e)	432	0 (0,0)	18,87 [1,10; 323,19] ^e 0,003 ^g
schwerwiegendes Fieber (PT)	435	67 (15,4 ^e)	432	4 (0,9 ^e)	16,63 [6,10; 45,31] ^e < 0,001 ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	435	16 (3,7 ^e)	432	3 (0,7 ^e)	5,29 [1,56; 18,01] ^c 0,003 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem lokalen / regionalen Rezidiv, Fernmetastase, zweitem primären Melanom oder Tod jedweder Ursache (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2); die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>c: Effektschätzung RR und 95 %-Konfidenzintervall aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>d: 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</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Keine Berechnung der Effektschätzungen, da sie aufgrund von konkurrierenden Ereignissen nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p> <p>g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9])</p> <p>h: Effektschätzung HR und 95 %-Konfidenzintervall 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).</p> <p>i: p-Wert aus Log-Rank-Test, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>j: Effektschätzung HR und 95 %-Konfidenzintervall nach der Methode von Pike, stratifiziert für Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K)</p> <p>k: Eigene Berechnung, Annahme asymptotischer Normalverteilung</p> <p>l: erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>m: unklar ob Trametinib + Dabrafenib abgebrochen wurde, oder nur eine der beiden Studienmedikationen; für die meisten Patientinnen und Patienten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass beide Studienmedikationen abgebrochen wurden</p> <p>n: neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Protokoll bis zum Studienende erfasst werden; vorliegende Auswertungen umfassen nur den Zeitraum bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung (siehe Tabelle 9)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib			Placebo ^a			Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ^a MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 ^c MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 ^c MW (SE)	
COMBI-AD							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (1. Datenschnitt 30.06.2017)	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
<p>a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Kleinste-Quadrate-Schätzung und Standardfehler aus einer Kovarianzanalyse in einem MMRM mit Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt und Baseline x Studienzeitpunkt als feste Effekte</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Für alle Endpunkte, bis auf den Gesundheitszustand, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Gesundheitszustand, operationalisiert über die EQ-5D VAS, kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe die Abschnitte 2.4.2 und 2.7.4.2).

Mortality

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2). Sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt zeigt sich 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser auch einen Zusatznutzen jedoch von erheblichem Ausmaß ableitet. Jedoch zieht der pU nur den 1. Datenschnitt heran und legt Auswertungen zur Risikodifferenz anstatt zum relativen Risiko vor.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt RFS zeigen ebenfalls zu beiden Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insoweit, als dass dieser ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, hierfür jedoch die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der Studie COMBI-AD keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs 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 zwar 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

Der pU leitet für SUEs ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit einen höheren Schaden ab, jedoch zieht er die Ereigniszeitanalyse heran und lässt Subgruppenanalysen unberücksichtigt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Der pU leitet für schwere UEs ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit einen höheren Schaden ab, wobei er jedoch die Ereigniszeitanalyse heranzieht.

Abbruch wegen UE

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Der pU leitet für Abbruch wegen UE ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit einen höheren Schaden ab, wobei er jedoch die Ereigniszeitanalyse heranzieht.

Spezifische UEs

Schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sowohl für schwerwiegende Augenerkrankungen, schwerwiegendes Fieber wie auch schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Neoplasien

Neu aufgetretene Krebserkrankungen sollten gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden. Der pU legt jedoch nur Auswertungen entsprechend der allgemeinen Nachbeobachtungsdauer für UEs 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 kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine spezifischen UEs zur Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E; V600K)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC entsprechend der AJCC7-Klassifikation)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC; IIID entsprechend der AJCC8-Klassifikation)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß; asiatisch)
- Geografische Region (Europa / Israel; andere)

Von den oben genannten Merkmalen waren alle bis auf die Analysen zum Krankheitsstadium nach AJCC8-Klassifikation für die beiden Endpunkte RFS und Gesamtüberleben a priori festgelegt. Für das Merkmal Region war a priori jedoch folgende Subgruppenanalyse geplant: Nordamerika (USA und Kanada), Europa / Israel, Asien-Pazifik ohne Australien und Neuseeland, Südamerika und Australien / Neuseeland. Der pU betrachtet stattdessen die Subgruppen Europa / Israel vs. Andere und begründet dies damit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in einzelnen Zentren sowie Ländern zu gering war um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU vorgelegte Subgruppenanalyse Europa / Israel vs. Andere als relevant erachtet und herangezogen.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen waren lediglich Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit a priori festgelegt. Post hoc hat der pU daher für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte Analysen für die oben genannten Merkmale bis auf Krankheitsstadium nach AJCC8-Klassifikation durchgeführt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für das Merkmal Krankheitsstadium sowohl Subgruppenanalysen nach der zum Zeitpunkt der Studienplanung aktuellen AJCC7-Klassifikation [3] als auch nach der derzeit aktuellen AJCC8-Klassifikation als relevant erachtet [6]. Nach der neuen AJCC8-Klassifikation werden Patientinnen und Patienten teilweise anderen Stadien (IIIA-C) als nach der AJCC7-Klassifikation zugeordnet, zudem ist Stadium IIID neu hinzugekommen [6]. In der Studie COMBI-AD war nur eine Subgruppenanalyse nach der zum dem Zeitpunkt der Studienplanung aktuellen AJCC7-Klassifikation vorgesehen. Subgruppenanalysen zum Krankheitsstadium nach aktueller AJCC8-Klassifikation legt der pU für keinen der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vor. Er verweist lediglich bei dem von ihm eingeschlossenen Endpunkt RFS in der Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium nach AJCC7 darauf, dass die Effekte hinsichtlich RFS auch in allen Subgruppen nach der neueren AJCC8-Klassifikation festgestellt worden seien. Für den Endpunkt 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.

In seinem Dossier legt der pU für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen nur Subgruppenanalysen basierend auf Ereigniszeitanalysen vor; in der vorliegenden Nutzenbewertung werden jedoch für den Gesundheitszustand Auswertungen aus einem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen und für Nebenwirkungen die Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für den Gesundheitszustand liegen keine ausreichenden Angaben im Dossier für die Berechnung von Subgruppenanalysen vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die Subgruppenanalysen selber berechnet. Hierfür liegen für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie für das spezifische UE schwerwiegendes Fieber im Dossier Ereignisraten der Subgruppen der Merkmale Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit vor. Für die spezifischen UEs (Neoplasien, schwerwiegende Augenerkrankungen, sowie gastrointestinale Erkrankungen) lagen keine Angaben für die Subgruppen vor. Analysen zum BRAF-V600-Mutationsstatus und geografischer Region lagen nicht vollständig für alle der Endpunkte zu Nebenwirkungen vor. Analysen zum Krankheitsstadium lagen für keinen der Endpunkte zu Nebenwirkungen vor. Daher werden diese Analysen nicht betrachtet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 18: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trametinib + Dabrafenib		Placebo ^a		Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
COMBI-AD						
SUEs^b						
Geschlecht						
männlich	242	81 (33,5 ^c)	238	31 (13,0 ^c)	2,57 [1,77; 3,73] ^c	< 0,001 ^d
weiblich	193	74 (38,3 ^c)	194	13 (6,7 ^c)	5,72 [3,29; 9,96] ^c	< 0,001 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,019 ^e
Alter						
< 65 Jahre	350	126 (36,0 ^c)	359	30 (8,4 ^c)	4,31 [2,98; 6,24] ^c	< 0,001 ^d
≥ 65 Jahre	85	29 (34,1 ^c)	73	14 (19,2 ^c)	1,78 [1,02; 3,10] ^c	0,038 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^e
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Geschlecht						
männlich	242	89 (36,8 ^c)	238	40 (16,8 ^c)	2,19 [1,58; 3,04] ^c	< 0,001 ^d
weiblich	193	92 (47,7 ^c)	194	21 (10,8 ^c)	4,40 [2,86; 6,77] ^c	< 0,001 ^d
Gesamt					Interaktion:	0,011 ^e
a: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)						
b: erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).						
c: eigene Berechnung						
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9])						
e: eigene Berechnung, Q-Test						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich Effektmodifikationen für die Endpunkte SUEs und schwere UEs. Bei beiden Endpunkten liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor, wobei sich für Frauen und Männer gleichermaßen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten mit demselben Ausmaß ergibt. Deshalb erfolgt hier keine getrennte Ableitung des Zusatznutzens.

Für den Endpunkt SUEs liegt zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 sowie ≥ 65 Jahre zwar 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwer / schwerwiegend angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen wird der Tod als Rezidivereignis gewertet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird als schwer / schwerwiegend angesehen, da die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die die Therapie wegen eines UEs abgebrochen haben dies wegen eines schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) oder eines schwerwiegenden UEs getan haben.

Bei allen spezifischen UEs, die in die Bewertung eingehen, handelt es sich um schwere oder schwerwiegende UEs, sodass alle spezifischen UEs der Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet werden.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,52 [0,37; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Rezidive 1. Datenschnitt (30.06.2017)	37,9 % vs. 57,4 % RR: 0,66 [0,57; 0,76]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90
2. Datenschnitt (30.04.2018)	40,4 % vs. 58,8 % RR: 0,69 [0,60; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: 0,14 vs. -0,02 MD: 0,16 [-2,89; 3,22] p = 0,918	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs ^c Alter < 65 Jahre	36,0 % vs. 8,4 % RR: 4,31 [2,98; 6,24] RR: 0,23 [0,16; 0,34] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	34,1 % vs. 19,2 % RR: 1,78 [1,02; 3,10] RR: 0,56 [0,32; 0,98] ^d p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trametinib + Dabrafenib vs. Beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	41,6 % vs. 14,1 % RR: 2,95 [2,28; 3,81] RR: 0,34 [0,26; 0,44] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	26,2 % vs. 2,8 % RR: 9,43 [5,28; 16,85] RR: 0,11 [0,06; 0,19] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neoplasien	1,8 % vs. 2,8 % RR: 0,66 [0,27; 1,60] p = 0,357	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Augenerkrankungen	2,1 % vs. 0,0 % RR: 18,87 [1,10; 323,19] RR: 0,05 [0,00; 0,91] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwerwiegendes Fieber	15,4 % vs. 0,9 % RR: 16,63 [6,10; 45,31] RR: 0,06 [0,02; 0,16] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3)	3,7 % vs. 0,7 % RR: 5,29 [1,56; 18,01] RR: 0,19 [0,06; 0,64] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: erweiterte Definition gemäß Studienprotokoll (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: □ Alter < 65 Jahre: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich □ Alter ≥ 65 Jahre: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Spezifische UEs, darunter schwerwiegendes Fieber, schwerwiegende Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering bis erheblich
Schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.

Positive Effekte ergeben sich für das Gesamtüberleben 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 Gesamtüberleben und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ^c	Beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion [4,5]. In die Studie COMBI-AD wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufwiesen. Die Mutation des BRAF-Gens war beschränkt auf die Substitution V600E und V600K. Die Studienpopulation deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die nach AJCC7-Klassifikation im Stadium IIIA Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm aufweisen; nach AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die eine andere BRAF-V600 Mutation aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der den Zusatznutzen mit hoher Wahrscheinlichkeit als erheblich einstuft.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

GlaxoSmithKline. COMBI-AD: eine Phase III randomisierte, doppelblinde Studie über Dabrafenib (GSK2118436) in Kombination mit Trametinib (GSK1120212) versus 2 Placebos in der adjuvanten Therapie des hoch-Risiko, BRAF V600 Mutation-positiven Melanoms nach operativer Resektion [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00003720>.

GlaxoSmithKline Brasil. BRF115532: a study phase III, randomized, double-blind, dabrafenibe (GSK2118436) in combination with trametinibe (GSK1120212) versus two placebo in the adjuvant treatment of high-risk melanoma with BRAF mutation positive V600, after surgical resection [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. 10.09.2018. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9xrw6x/>.

GlaxoSmithKline Research & Development. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15.

Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandala M. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 22.10.2018 [Epub ahead of print].

Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813-1823.

Novartis. 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: study BRF115532; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. 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: study BRF115532; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436/DRB436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212/TMT212) versus two placebos in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection: study BRF115532; reporting and analysis Plan [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. COMBI-AD: a phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBIInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection: study BRF115532; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis Pharmaceuticals. Dabrafenib with trametinib in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma (COMBI-AD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.09.2018 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01682083>.

Novartis Pharmaceuticals. Dabrafenib with trametinib in the adjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma (COMBI-AD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.09.2018 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682083>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt Beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung und folgt damit dem G-BA. Das Beobachtende Abwarten sieht der pU mit der Gabe von Placebo im Vergleichsarm und identischen Untersuchungen im Studienverlauf als adäquat abgebildet an.

Die Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie COMBI-AD findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (aus Sicht des pU adäquat abgebildet durch den Placeboarm) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt. Die Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie COMBI-AD findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die vom pU angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet relevante Studien zu identifizieren. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion umfasst die Studie COMBI-AD.

Die Studie COMBI-AD ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 kommentiert.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika für die Bewertung befindet sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2).

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

Studiendesign

Der pU gibt an, dass die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards erfolgte und dass ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 dem Studienprotokoll bzw. den relevanten Publikationen entnommen wurden und zusammen mit dem CONSORT-Flowchart in Anhang 4-E dokumentiert seien. Diese Angabe ist korrekt.

Das Design der Studie COMBI-AD ist weitgehend hinreichend beschrieben. Der pU macht jedoch keine Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten in der Studie. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen

Die in der Studie COMBI-AD vorgenommenen toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprechen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation. Insbesondere wurde die gemäß Fachinformation vorgesehene 3. Dosisreduktionsstufe für Dabrafenib auf 50 mg 2-mal täglich in der Studie nicht berücksichtigt [4]. Hier war eine Dosisreduktion unter 75 mg Dabrafenib 2-mal täglich explizit nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, wie viele Patientinnen und Patienten ggf. eine 3. Dosisreduktion hätten erhalten können und dementsprechend zu früh die Therapie mit Dabrafenib abgebrochen haben. Eine Überprüfung der in der Studie durchgeführten Dosisreduktionen für Dabrafenib zeigte jedoch, dass nur für einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im Kombinationstherapiearm mehr als 2 Dosisreduktionen von Dabrafenib nötig waren (ca. 4 %). Gleichzeitig wurde bei etwa 4 % der Patientinnen und Patienten die Dosis von Dabrafenib wieder eskaliert. Unter der Annahme, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten die durchgeführten 2 Dosisreduktionen ausreichend waren und darüber hinaus bei einigen Patientinnen und Patienten die Dosis wieder eskaliert wurde, ist nicht davon auszugehen, dass die Begrenzung der Dosisreduktionen auf 2 Anpassungen die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst hat. Die in

der Studie COMBI-AD erlaubten Dosisreduktionen von Trametinib entsprachen der Fachinformation [5].

Population

Der pU benennt Merkmale, anhand derer er die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation charakterisiert. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben; beispielsweise sind Angaben zum TNM-Staging bereits in der AJCC-Klassifikation abgebildet. Die Angaben des pU werden aber um Angaben zur geografischen Region, Krankheitsstadium nach aktuell gültiger AJCC8-Klassifikation, sowie Krankheitsdauer und Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher ergänzt.

Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. In die Studie COMBI-AD wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufwiesen. Die Mutation des BRAF-Gens war beschränkt auf die Substitution V600E und V600K. Die Studienpopulation deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung kann daher keine Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm getroffen werden; nach der neuen AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören [6]. Hinsichtlich der Einschränkung der Studienpopulation auf bestimmte BRAF-V600-Mutationen wird davon ausgegangen, dass die Patientenpopulation nicht in relevanter Form eingeschränkt wurde. Die V600E-Mutation stellt die häufigste (> 90 %) und die V600K-Mutation die zweithäufigste (> 5 %) Mutation bezogen auf den BRAF-V600-Mutationsstatus beim Melanom dar [7].

Die Randomisierung in der Studie COMBI-AD erfolgte stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K) und Stadium der Erkrankung (IIIA, IIIB, IIIC entsprechend AJCC Version 7). Bei den Stratifizierungsfaktoren ergaben sich Unterschiede zwischen den Angaben im IVRS bei Randomisierung und den Angaben im eCRF. Dem eCRF nach wurden 67 (15,3 %) bzw. 80 (18,5 %) Patientinnen und Patienten im Trametinib + Dabrafenib- bzw. Placeboarm einem anderen Erkrankungsstadium zugeteilt als zum Zeitpunkt der Randomisierung (IVRS). Für den BRAF-V600-Mutationsstatus ergab sich eine geänderte Zuteilung für 5 (1,1 %) bzw. 2 (0,5 %) Patientinnen und Patienten im Trametinib + Dabrafenib- bzw. Placeboarm.

Im Verlauf der Studie kam es zudem bei über 90 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zu Protokollverletzungen. Diese waren hauptsächlich zurückzuführen auf Protokollverletzungen im Hinblick auf durchzuführende Untersuchungen. Hierbei handelt es sich beispielsweise um zu einzelnen Zeitpunkten nicht durchgeführte Untersuchungen wie rektale Untersuchungen oder die Bestimmung der Respirationsrate. In der vorliegenden

Nutzenbewertung wird nicht davon ausgegangen, dass hierdurch die Ergebnisse in relevanter Form beeinträchtigt wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU können die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da 98 % der Patientinnen und Patienten kaukasischer / europäischer Abstammung waren und davon auszugehen sei, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen 98 % der 870 randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, mit jenen in Deutschland vergleichbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Insbesondere adressiert der pU nicht, in wieweit die Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nach AJCC7-Klassifikation mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm übertragbar sind, da diese von der Studie COMBI-AD ausgeschlossen waren.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial mit niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben, sowie zu dem Endpunkt Rezidive, vom pU als Rezidivrate bezeichnet, wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Ergebnis zu Monat 12 aus einem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zum 1. Datenschnitt (30.06.2017) herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum EQ-5D VAS als hoch eingestuft. Grund dafür ist der im Studienverlauf sinkende Rücklauf von Fragebogen, der sich zudem zunehmend zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für die

Ergebnisse zu diesem Endpunkt ebenfalls als hoch ein und begründet dies mit der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in den Studienarmen.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, die er jedoch anhand der Ereigniszeitanalysen vorgenommen hat. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Spezifische UEs (vom pU als UEs von besonderen Interesse bezeichnet) stellt der pU lediglich deskriptiv dar und bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse ebenfalls als niedrig.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5).

Die Angaben des pU zur Auswahl der Endpunkte befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) und zu Studienergebnissen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.4 seines Dossiers verschiedene Sensitivitätsanalysen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben beschreibt der pU 2 Sensitivitätsanalysen, die auf Cox-Proportional-Hazards-Regressionen beruhen. Die erste Analyse berücksichtigt lediglich die Stratifizierungsfaktoren Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC, nach AJCC7-Klassifikation) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E, V600K). Die 2. Analyse wurde zusätzlich erweitert um die Adjustierung für Geschlecht (männlich, weiblich), Klassifikation des Primärtumors (T1, T2, T3, T4), vorhandene Tumorulzeration (Ja, Nein), Klassifikation der Lymphknoten (N1, N2, N3), Vorhandensein von In-Transit-Metastasen (Ja, Nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell ausbreitend, nodulär, andere). Der pU nennt als Grund für die Auswahl dieser Faktoren, dass es sich um prognostische Faktoren handeln würde. Für die vorliegende Bewertung wird das Ergebnis aus der 2. Sensitivitätsanalyse als relevant erachtet.

Für den Endpunkt RFS werden vom pU verschiedene Sensitivitätsanalysen beschrieben. 2 der Analysen sind für den in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Endpunkt Rezidive relevant. In der ersten Sensitivitätsanalyse werden Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Auftreten eines Rezidivs eine andere Krebstherapie begonnen haben, sowie Patientinnen

und Patienten, die vor dem Auftreten eines Rezidivs längere Zeit loss-to-Follow-up waren, in den Ereigniszahlen mitberücksichtigt. In der Primäranalyse hingegen wurden diese Patientinnen und Patienten für das Auftreten eines Rezidivs zensiert. In einer 2. Sensitivitätsanalyse wurden Unterschiede in der Zuordnung der Patientinnen und Patienten zum Erkrankungsstadium (nach AJCC7-Klassifikation) entsprechend zum Zeitpunkt der Randomisierung (IVRS) verglichen mit einer erneuten Zuordnung anhand der Angaben im eCRF untersucht. Für die genannten Sensitivitätsanalysen liegen nur Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Diese stellen das Ergebnis zu dem Endpunkt Rezidive nicht infrage.

Indirekte Vergleiche

Es wurde vom pU kein indirekter Vergleich dargestellt.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers die von ihm eingeschlossenen Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind.

Die Auswahl der Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird nachfolgend erläutert.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie COMBI-AD war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jedweder Ursache.

Morbidität

- Rezidive (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv): eingeschlossen, vom pU als Rezidivrate bezeichnet
- RFS: nicht eingeschlossen, aber ergänzend dargestellt

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Für die individuelle Patientin bzw. Patient bleibt aber unklar, ob die Therapie (einschließlich der hier betrachteten adjuvanten Behandlung) tatsächlich zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Auswertungen zum Endpunkt Rezidive

Der pU legt zum Endpunkt Rezidive sowohl Ereigniszeitanalysen in Form des Endpunkts RFS als auch Analysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis anhand des

Endpunkts Rezidivrate vor. In beiden Analysen werden folgende Ereignisse als Rezidiv gewertet, je nachdem was zuerst auftritt:

- Lokales / regionales Rezidiv
- Fernmetastase
- Zweites primäres Melanom
- Tod jedweder Ursache

Somit handelt es sich bei den Endpunkten Rezidive und RFS um kombinierte Endpunkte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden alle Komponenten als relevant angesehen und eine kombinierte Ereignisrate der Rezidive eingeschlossen, die alle oben genannten Ereignisse einschließt.

Im Hinblick auf die Patientenrelevanz des Endpunkts RFS führt der pU an, das Auftreten eines Rezidivs bedeute, dass der primäre kurative Therapieansatz nicht erfolgreich war und dadurch die Chance auf ein Langzeitüberleben deutlich reduziert sei. Zusätzlich führt der pU an, dass nach Auftreten eines Rezidivs mit weiteren Nebenwirkungen durch Folgetherapien zu rechnen sei, ebenso wie mit psychischer Belastung infolge der Rezidiv-Diagnose.

Im Hinblick auf den Endpunkt Rezidivrate gibt der pU an, dass dieser Endpunkt eine wichtige ergänzende Information zur Wirksamkeit der adjuvanten Therapie liefere.

Der Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz des Rezidivs wird gefolgt.

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.

Für den Endpunkt Rezidive liegen 2 Datenschnitte vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt zum 30.06.2017 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Für den Endpunkt Rezidive bzw. RFS liegen auch Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 30.04.2018 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zusätzlich als relevant erachtet. Angaben zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Rezidive bzw. RFS, sowie Subgruppenanalysen legt der pU jedoch nur zum 1. Datenschnitt vor. Da in dem Zeitraum vom 1. zum 2. Datenschnitt nur wenige Ereignisse (11 im Trametinib + Dabrafenib-Arm und 6 im Placeboarm) hinzugekommen sind, wird nicht davon ausgegangen, dass sich hier relevante Änderungen zum 2. Datenschnitt ergeben.

- Fernmetastasenfreies Überleben: nicht eingeschlossen, aber als Komponente des Endpunkts Rezidive berücksichtigt

In der Studie COMBI-AD war das fernmetastasenfreie Überleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Fernmetastase oder Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftritt. Patientinnen und Patienten bei denen ein lokales / regionales Rezidiv oder ein zweites primäres Melanom festgestellt wurde, wurden für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben nicht weiter beobachtet und entsprechend in der Auswertung zensiert.

Im Hinblick auf die Patientenrelevanz verweist der pU auf die Argumentation zum RFS und führt aus, dass das fernmetastasenfreie Überleben von noch größerer prognostischer Bedeutung für das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten sei.

Der Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben wird nicht separat in die Bewertung eingeschlossen, da die beiden Komponenten Fernmetastasen und Tod bereits im Endpunkt Rezidive bzw. RFS enthalten sind. Unabhängig davon wurden 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. Der Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben wurde daher nur unvollständig erhoben.

- Rezidivfreiheit: nicht eingeschlossen, aber als Komponente des Endpunkts Rezidive berücksichtigt

In der Studie COMBI-AD war der Endpunkt Rezidivfreiheit analog operationalisiert zum Endpunkt RFS mit dem Unterschied, dass nur Todesereignisse aufgrund eines Melanoms oder behandlungsbedingter Toxizität als Ereignisse gewertet wurden.

Im Hinblick auf die Patientenrelevanz fügt der pU an, dass in der adjuvanten Therapiesituation Todesereignisse, die nicht in der Folge eines Melanoms auftreten, eher selten seien und dementsprechend in der Studie COMBI-AD in jedem Studienarm nur einmal aufgetreten sind. Aufgrund dessen sieht der pU die im Abschnitt zum RFS bezüglich der Patientenrelevanz getroffenen Aussagen auf die Rezidivfreiheit als übertragbar an.

Der Endpunkt Rezidivfreiheit unterscheidet sich vom Endpunkt Rezidive bzw. RFS nur hinsichtlich der Todesereignisse. Anders als beim Endpunkt Rezidive bzw. RFS werden nur Todesfälle erfasst, die durch die Grunderkrankung oder die Therapie bedingt sind. Der Endpunkt Rezidivfreiheit wird nicht separat in die Bewertung eingeschlossen, da alle in den Endpunkt eingehenden Ereignisse bereits über den Endpunkt Rezidive abgedeckt sind.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

In der Studie COMBI-AD wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für

den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [11].

Der pU ordnet die EQ-5D VAS der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu und legt im Dossier Auswertungen zur mittleren Veränderung des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert zu insgesamt 12 Zeitpunkten von Monat 3 bis Monat 48 vor. Diese Art der Auswertung war a priori geplant. Weiterhin legt der pU post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligem bzw. definitivem Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert vor. Der pU gibt an, dass die Ergebnisse zur Verschlechterung gestützt werden durch Befunde zum ECOG-PS und legt dazu auch Ereigniszeitanalysen bis zur definitiven Verschlechterung des ECOG-PS vor.

Abweichend vom pU wird die EQ-5D VAS als Instrument zur Untersuchung des Gesundheitszustands der Kategorie Morbidität zugeordnet. Für die Nutzenbewertung werden aus der Kovarianzanalyse aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen die Ergebnisse zu Monat 12 herangezogen, da dies der letzte Zeitpunkt mit ausreichend hohem Rücklauf in beiden Behandlungsarmen ist. Grundsätzlich wäre hier eher eine Analyse angemessen, die den Verlauf des Gesundheitszustands über den gesamten Zeitraum der Studie berücksichtigt. Dies wäre mit dem vom pU definierten statistischen Modell möglich gewesen, Ergebnisse hierzu liegen aber nicht vor. Aus den vorliegenden Daten kann jedoch abgeschätzt werden, dass auch eine Analyse über den gesamten Zeitraum nicht zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen würde.

Die vorliegenden Auswertungen zur erstmaligen bzw. definitiven Verschlechterung des Gesundheitszustands um eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert sind nicht verwertbar. Der pU verweist bezüglich der Validität der MID auf 2 Publikationen von Pickard aus dem Jahre 2007 [12,13]. Die vom pU zitierten Referenzen sind jedoch nicht geeignet, die Validität der MID zur EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist in der Nutzenbewertung A18-33 [14] zu finden).

Die Auswertungen zum ECOG-PS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der ECOG-PS vom Prüfarzt und nicht von der Patientin bzw. dem Patienten selbst eingeschätzt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie COMBI-AD wurden keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE: eingeschlossen als Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis

In der Studie COMBI-AD wurden UEs bis zu 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib beobachtet, wobei die Dauer der Behandlung gemäß der Zulassung maximal 12 Monate betrug. Der pU legt zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen vor. Hierzu führt er aus, dass die mediane Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen zwar ähnlich sei (Trametinib + Dabrafenib: 11,0 Monate vs. Placebo: 10,0 Monate), aber um den geringen Unterschieden in der Behandlungsdauer dennoch Rechnung zu tragen, Ereigniszeitanalysen durchgeführt wurden.

Dem Vorgehen des pU zum Heranziehen der Ereigniszeitanalysen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist primär der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis relevant. Aus den vorliegenden Beobachtungszeiten zu Nebenwirkungen gehen keine relevanten Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen hervor (siehe Tabelle 11), sodass für die vorliegende Nutzenbewertung der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis für die Auswertungen herangezogen wird.

In der Studie COMBI-AD sollten neben den UEs, welche die üblichen Kriterien zur Einstufung eines UE als SUE erfüllten, weitere a priori definierte UEs als SUEs gewertet werden. Hierzu gehören:

- arzneimittelbedingter Leberschaden mit Hyperbilirubinämie
- neue primäre Krebserkrankungen und therapiebedingte Malignome
- auffällige Laborwerte nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes
- Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurfraction, die zum Therapieabbruch führt
- 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.

Für einige dieser protokolldefinierten SUEs, wie auffällige Laborwerte, Beeinträchtigung der linksventrikulären Auswurfraction, sowie die Augenerkrankungen CSR und RVO geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob sie auch entsprechend der üblichen Kriterien als ein SUE gewertet worden wären. Jedoch sind davon nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen, sodass die Gesamtrate an SUEs dennoch für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Spezifische UEs

Der pU legt in Modul 4 Ereignisraten ohne Effektschätzung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem UE von besonderem Interesse (AESI) vor. Der pU gibt an, dass diese UEs gemäß Studienprotokoll prädefiniert waren. Aus den Studienunterlagen geht dies jedoch nicht

abschließend für alle UEs von besonderem Interesse hervor. Es werden explizit nur Plattenepithelkarzinome und proliferative Läsionen aufgeführt. Die vom pU aufgeführten einzelnen UEs von besonderem Interesse setzen sich jeweils aus mehreren PTs zusammen. Inwiefern die Zusammensetzung eines UEs von besonderem Interesse aus den eingeflossenen PTs prädefiniert war konnte ebenfalls nicht ermittelt werden. Zudem stellt der pU diese Ereignisse lediglich deskriptiv dar und leitet keine Aussagen zum Zusatznutzen daraus ab.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Neoplasien
- Schwerwiegende Augenerkrankungen
- Schwerwiegendes Fieber
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für das spezifische UE Neoplasien werden die Ereignisraten entsprechend der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 als geeignete Operationalisierung angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Hierfür liegen Ereignisraten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis entsprechend dem allgemeinen Beobachtungszeitraum für Nebenwirkungen in der Studie COMBI-AD bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung vor. Gemäß Studienprotokoll sollten neu aufgetretene Krebserkrankungen jedoch bis zum Studienende erfasst werden. Auswertungen, die entsprechend neu aufgetretene Krebserkrankungen bis zum Zeitpunkt des Studienendes umfassen, legt der pU nicht vor.

Für die spezifischen UEs schwerwiegende Augenerkrankungen und schwerwiegendes Fieber werden die Ereignisraten entsprechend der SOC Augenerkrankungen und dem bevorzugten Begriff (PT) Fieber im Rahmen der Erfassung der SUEs als geeignete Operationalisierung angesehen und für die Auswertung herangezogen. Gemäß Studienprotokoll sollten zentral seröse Retinopathie und Netzhautvenenverschluss, sowie Fieber begleitet von Hypotonie, Dehydrierung mit der Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr, Niereninsuffizienz, und / oder schwerem Rigor / Schüttelfrost in Abwesenheit einer offensichtlich infektiösen Ursache, als SUEs erfasst werden. Es wird daher davon ausgegangen, dass die erfassten Ereignisse einen relevanten Schweregrad aufweisen.

Für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts herangezogen, wobei Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrachtet werden. Bei Betrachtung der SUE zu dieser SOC zeigt sich ein vergleichbares Ergebnis.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Da abweichend vom pU für einige Endpunkte Ereignisraten statt Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden, wurden eigene Subgruppenanalysen anhand des relativen Risikos durchgeführt. Die Untersuchung der Heterogenität erfolgte anhand des Q-Tests.

Subgruppenmerkmale

Der pU stellt in seinem Dossier folgende Subgruppenanalysen dar:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E; V600K)
- Krankheitsstadium (IIIA; IIIB; IIIC entsprechend der AJCC7-Klassifikation)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß; asiatisch)
- Geografische Region (Europa / Israel; andere)
- Lymphknotenmetastasenmasse (Mikrometastasen; Makrometastasen)
- Lymphknotenmetastasenmasse und primäre Tumorulzeration (Mikrometastasen und Ulzeration; Mikrometastasen und keine Ulzeration; Makrometastasen und Ulzeration; Makrometastasen und keine Ulzeration)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0; 1)

Von den oben genannten Subgruppenanalysen waren alle bis auf den ECOG-PS für die beiden Endpunkte RFS und Gesamtüberleben prädefiniert. Für UEs hingegen waren nur Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit prädefiniert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, BRAF-V600-Mutationsstatus, Krankheitsstadium, ethnischer Zugehörigkeit und geografischer

Region herangezogen. Im Hinblick auf das Krankheitsstadium werden Subgruppenanalysen sowohl nach AJCC7 als auch nach der aktuellen AJCC8-Klassifikation herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.4). In der Studie COMBI-AD war für das Merkmal Region a priori folgende Subgruppenanalyse geplant: Nordamerika (USA und Kanada), Europa / Israel, Asien-Pazifik ohne Australien und Neuseeland, Südamerika und Australien / Neuseeland. Der pU betrachtet stattdessen die Subgruppen Europa / Israel vs. Andere und begründet dies damit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in einzelnen Zentren sowie Ländern zu gering war um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU vorgelegte Subgruppenanalyse Europa / Israel vs. Andere als relevant erachtet und herangezogen.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU führt an, dass unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe Ib der eingeschlossenen Studie COMBI-AD und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch einzuschätzen sei. Er nennt darüber hinaus Aspekte, die bei einigen Endpunkten zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen (fernmetastasenfreies Überleben, EQ-5D VAS), diese seien zu berücksichtigen. Da diese Analysen jedoch jeweils zum Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt seien, führe dies nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz, sowie der Ergebnissicherheit der einzelnen Endpunkte wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.4.2, 2.7.4.3.2 und 2.7.4.2).

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

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

In der Gesamtschau stuft der pU den Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib bei Erwachsenen mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation und nach vollständiger Resektion basierend auf den Ergebnissen der Studie COMBI-AD mit hoher Aussagesicherheit als erheblich ein.

Der pU begründet seine Einschätzung im Detail mit einem Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib im Gesamtüberleben und in der Morbidität, abgebildet durch RFS, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit und Rezidivrate.

Die Auswertungen zur EQ-5D VAS ordnet der pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und gibt an, dass weder ein Zusatznutzen noch ein höherer Schaden für diesen Endpunkt vorläge.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (schwere UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs) leitet der pU jeweils einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering ab. Er führt dazu an, dass es sich um gut therapierbare und reversible Ereignisse handele, deren Inzidenz und Schwere sich durch präventive Maßnahmen reduzieren lasse. Aufgrund von Verbesserungen im Umgang mit den beiden Wirkstoffen seien im Behandlungsalltag inzwischen ein besseres Verträglichkeitsprofil und somit weniger Therapieabbrüche erzielbar als in der COMBI-AD-Studie. Zudem sei die Ereignisdauer und der Anteil an Patienten mit vollständiger Erholung im Kombinationstherapie-Arm mit den Ergebnissen im Placeboarm vergleichbar gewesen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe die Abschnitte 2.4.3, 2.5.1, 2.7.4.3.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib herangezogen.

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Trametinib [5]: Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (im Folgenden Trametinib + Dabrafenib) ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liegt bei Melanomen im Stadium III trotz potenziell kurativer Resektion eine hohe Mortalität vor. Er beschreibt den Bedarf an Therapieoptionen, die ein Wiederauftreten des Tumors nach der Resektion verhindern.

Der pU gibt an, dass Trametinib + Dabrafenib durch die Verbesserung der Ansprechrate und des rezidivfreien Überlebens bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit dazu beitragen könnte diesen Bedarf zu decken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berücksichtigt der pU:

- neu erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufweisen (Patientengruppe 1) sowie
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose entweder Stadium I oder Stadium II aufwiesen und im Referenzjahr ins Stadium III progredieren (Patientengruppe 2)

Patientengruppe 1

Die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten ermittelt der pU in mehreren Schritten:

1) Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom

Der pU geht von 21 900 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom im Jahr 2018 aus, was der Prognose aus einem aktuellen Bericht des Robert Koch-Instituts entspricht [15,16].

2) Patientinnen und Patienten mit Melanom in Stadium III

Die Verteilung der neu erkrankten Fälle auf einzelne Stadien ermittelt der pU basierend auf der Publikation Schoffer et al. (2016) [17]. Dort wurden 61 895 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom in den Jahren 2002 bis 2011 in 28 klinischen Registern ausgewertet. Demnach sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 9,4 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III der Klassifikation der Union for Internationale Cancer Control.

3) Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III

Im Weiteren grenzt der pU von der Patientengruppe im Stadium III diejenigen mit einem nicht resezierbaren Tumor ab. Da Angaben zum Anteil nicht resezierbarer Tumore nur differenziert nach Substadien vorliegen, nimmt der pU zunächst eine entsprechende Aufteilung der Patientinnen und Patienten in Stadium III vor. Angaben zur Verteilung der Substadien entnimmt er einer Auswertung der Daten des Tumorregisters München für die Jahre 1998 bis 2012 (IIIA: 31,1 %; IIIB: 44,5 %; IIIC: 24,4 %) [18]. Zur Ermittlung des Anteils der resezierbaren Tumore im Stadium III bezieht sich der pU auf das 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 und zieht Daten der US-amerikanischen Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results heran [19]. Demnach liegt der Anteil der resezierbaren Tumore im Stadium IIIA bei 98,2 %, im Stadium IIIB bei 99,0 % und im Stadium IIIC bei 94,6 %. Daraus leitet der pU über alle Patienten und Patientinnen im Stadium III einen Anteil von 97,7 % der Resezierbarkeit für das Stadium III ab.

Somit ergeben sich 2011 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III.

Patientengruppe 2

Da dem pU belastbare Quellen zu den Patientengruppen 2 fehlen, zieht er die Zulassungsstudie Combi-AD heran, in der das Verhältnis der 2 Patientengruppen 1: 0,014 ist.

BRAF-V600-Mutation

Basierend auf den Publikationen Heinzerling et al. (2013) [20] und Schlaak et al. (2013) [7] geht der pU von einem Anteil von 42 % bis 46 % mit BRAF-V600-Mutation aus.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU summiert anschließend die zuvor berechneten Patientengruppen (n = 856 bis 938).

Des Weiteren geht er von einem GKV-Anteil von 87,5 % aus [21,22]. Somit resultieren 748 bis 820 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nur teilweise nachvollziehbar.

Zu folgenden Punkten wird Stellung genommen:

- Die Zielpopulation umfasst ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten. Der pU verzichtet jedoch darauf die Patientenzahl um Kinder und Jugendliche zu reduzieren, da sie kaum von Melanom betroffen sind. Dies ist nachvollziehbar.
- Die Herleitung der Patientengruppe 2 weist Schwächen auf. Die Repräsentativität klinischer Studien ist aufgrund ihrer speziellen Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich fraglich für den Versorgungsalltag.
- Der pU geht von 42 % bis 46 % der BRAF-V600-Mutation aus. In den von ihm zitierten Publikationen finden sich jedoch stattdessen Anteilswerte von 44 % [7] bzw. 45 % [20]. Eine weitere Publikation Menzies et al. (2012) [23] berichtet einen Wert von 46 %. Außerdem beziehen sich die Publikationen nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im Stadium III.
- Der pU vernachlässigt eine Patientengruppe 3: in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufwiesen und im Referenzjahr ein Rezidiv in Stadium III erleiden.
- Für den Anteil der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III greift der pU auf Angaben aus dem 1. Dossier zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 zurück [19], die sich laut dem damaligen Dossier auf die Jahre 1998 bis 2007 beziehen. Die Angaben beruhen somit nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten (mit fraglicher Übertragbarkeit), sondern beziehen sich zusätzlich auf einen mittlerweile mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitraum. Auch hier sollten aktuellere Angaben, wenn möglich aus Deutschland herangezogen werden.

Aus der Dossierbewertung zu Nivolumab [24] lässt sich entnehmen, dass 1815 bis 2503 erwachsene Patientinnen und Patienten der Patientengruppe 1, 703 bis 736 der Patientengruppe 2 sowie 589 bis 716 der Patientengruppe 3 zuzuordnen sind. Über einen Anteil von 44 % bis 46 % der BRAF-V600-Mutation und einen GKV-Anteil von 87,5 % ergeben sich 1196 bis 1592 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz des Melanoms in den nächsten Jahren zunehmen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Beobachtendes Abwarten. Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Trametinib + Dabrafenib entspricht den Fachinformationen [4,5]. In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Trametinib + Dabrafenib entspricht den Fachinformationen [4,5].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trametinib + Dabrafenib geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2018 wieder. Der vom pU angesetzte Herstellerrabatt ist bei beiden Wirkstoffen höher als der in der Lauer-Taxe ausgewiesene Wert, jedoch ist die Differenz gering.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen den Fachinformationen [4,5].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Trametinib + Dabrafenib mit 123 096,72 €. Diese Angabe beinhaltet die Arzneimittelkosten (Trametinib: 52 640,67 €, Dabrafenib: 70 315,79 €) und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (140,26 €). Dadurch, dass der pU mit 360 Tagen statt mit 365 Tagen berechnet hat, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformationen [4,5] als Kontraindikation für Trametinib + Dabrafenib eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu nennen ist. Er geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten von dieser Gegenanzeige betroffen sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nur teilweise nachvollziehbar. Basierend auf der Dossierbewertung zu Nivolumab [24] ergeben sich 1196 bis 1592 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Trametinib + Dabrafenib sind unterschätzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Trametinib + Dabrafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III ^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion ^c	Beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: nach AJCC-Klassifikation c: Gemäß Zulassung umfasst das zu bewertende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion [4,5]. In die Studie COMBI-AD wurden jedoch Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA nur eingeschlossen, wenn sie Lymphknotenmetastasen > 1 mm aufwiesen. Die Mutation des BRAF-Gens war beschränkt auf die Substitution V600E und V600K. Die Studienpopulation deckt somit 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; nach AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören. Zudem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die eine andere BRAF-V600 Mutation aufweisen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

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

Tabelle 23: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trametinib + Dabrafenib	erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	748–820	Die Berechnung der Zielpopulation durch den pU ist nur teilweise nachvollziehbar. Basierend auf der Dossierbewertung zu Nivolumab [24] ergeben sich 1196 bis 1592 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

a: Angabe des pU

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Trametinib + Dabrafenib	erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	123 096,72	Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dadurch, dass der pU mit 360 Tagen statt mit 365 Tagen berechnet hat, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Beobachtendes Abwarten		patientenindividuell unterschiedlich	Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten des Beobachtenden Abwartens patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

a: Angabe des pU

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

- *Vor Beginn der Behandlung muss das Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen werden.*
- *Die Behandlung mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.*
- *In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei einem Rezidiv oder inakzeptabler Toxizität.*

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Bei Nebenwirkungen vom Grad 2 (nicht tolerierbar) bis 4 soll die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen werden, nach Verbesserung auf Grad 0 bis 1 kann ggf. eine Wiederaufnahme mit Dosisreduktion erfolgen. Vorsicht ist geboten mit schweren Nieren- und mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, Patienten nicht-kaukasischer Abstammung sowie bei Kindern und Jugendlichen, da keine klinischen Daten vorliegen. Bei Patienten > 65 Jahre können häufigere Dosisanpassungen erforderlich sein.

Überwachungsmaßnahmen sind bei Auftreten folgender Nebenwirkungen/Zustände erforderlich, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung: Neue maligne Erkrankungen, Sehstörungen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und/oder Iritis, Pyrexie, Nierenversagen, Hypophosphatämie, QT-Verlängerung, Arthralgie sowie Pankreatitis.

In Kombination sind folgende Überwachungsmaßnahmen erforderlich:

- *Blutungen, Bluthochdruck, Verringerung der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion*
- *Sehstörungen (Netzhautvenenverschluss [RVO]), Ablösung des Netzhautpigmentepithels [RPED])*
- *Hepatische Ereignisse, Rhabdomyolyse, interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie*
- *Hautausschlag*

Bei behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis beider Arzneimittel reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden; keine Dosisanpassung von Dabrafenib ist erforderlich bei Verringerung der LVEF, RVO, RPED und ILK/Pneumonitis bzw. von Trametinib bei Uveitis, nicht-kutanen malignen Erkrankungen, QT-Verlängerungen und Pyrexie.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Die Patienten sollten Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib wegen des Einflusses von Nahrung auf die Resorption von Trametinib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme (z. B. Carboxylesterasen) verstoffwechselt wird, ist es unwahrscheinlich, dass seine Pharmakokinetik durch andere Arzneimittel über metabolische Wechselwirkungen beeinflusst wird. Arzneimittelwechselwirkungen über diese hydrolytischen Enzyme können jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnten die Trametinib-Exposition beeinflussen.

Trametinib ist ein Substrat des Efflux-Transportsystems P-gp in vitro. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine starke P-gp-Hemmung in der Leber zu erhöhten Trametinib-Konzentrationen führen kann, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Trametinib mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von P-gp sind (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Ritonavir, Chinidin, Itraconazol) Vorsicht geboten.

Basierend auf in-vitro- und in-vivo-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Trametinib die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über eine Wechselwirkung mit CYP-Enzymen oder Transportsystemen beeinflusst. Trametinib kann eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten (z. B. Pitavastatin) im Darm zur Folge haben, die durch eine versetzte Gabe (2 Stunden Abstand) dieser Arzneimittel und Trametinib minimiert werden kann.

Die gemeinsame wiederholte Gabe von Trametinib täglich mit Dabrafenib führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen.

Weitere Anforderungen

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, hochwirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Trametinib und bis zu 4 Monate nach Behandlungsende anzuwenden.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel durch Trametinib beeinflusst wird. Zur Verhütung einer Schwangerschaft sind weibliche Patienten, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib anzuwenden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. 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): 6199-6206.
4. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln; Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. 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): 472-492.
7. 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.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: Version 3.1; Langversion [online]. 07.2018 [Zugriff: 04.09.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
11. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 19.11.2018]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.
12. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007; 25(5): 365-384.

13. 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.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
15. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
16. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
17. Schoffer O, Schüle S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 936.
18. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: malignes Melanom Krankheitsbild; Erstellungsdatum 05.06.2013; Datenbankstand 30.04.2013.
19. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelbroaf); Modul 3A. 17.02.2012.
20. Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel 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): 2833-2841.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/161019_BMG_DdGW.pdf.
22. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017.
23. 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.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53 [online]. 29.11.2018 [Zugriff: 04.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 684). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-53_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt: Gesamtüberleben

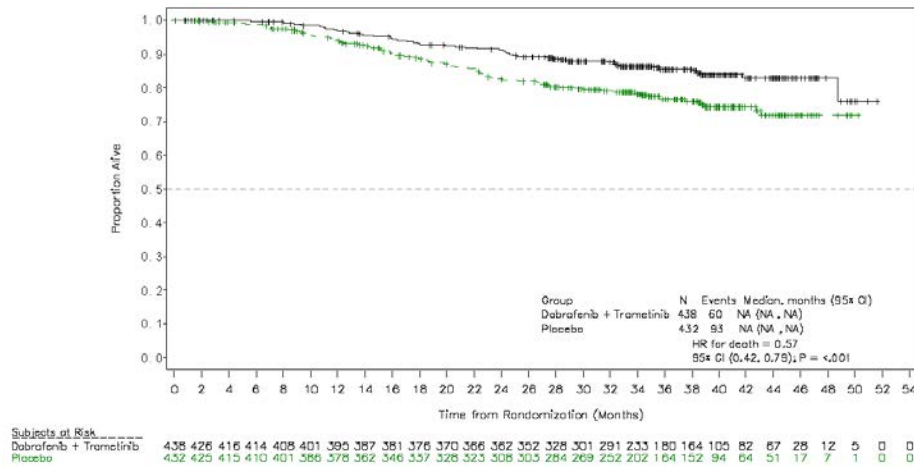


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie COMBI-AD zum 1. Datenschnitt (30.06.2017)

Endpunkt: rezidivfreies Überleben (ergänzend dargestellt)

1. Datenschnitt: 30.06.2017

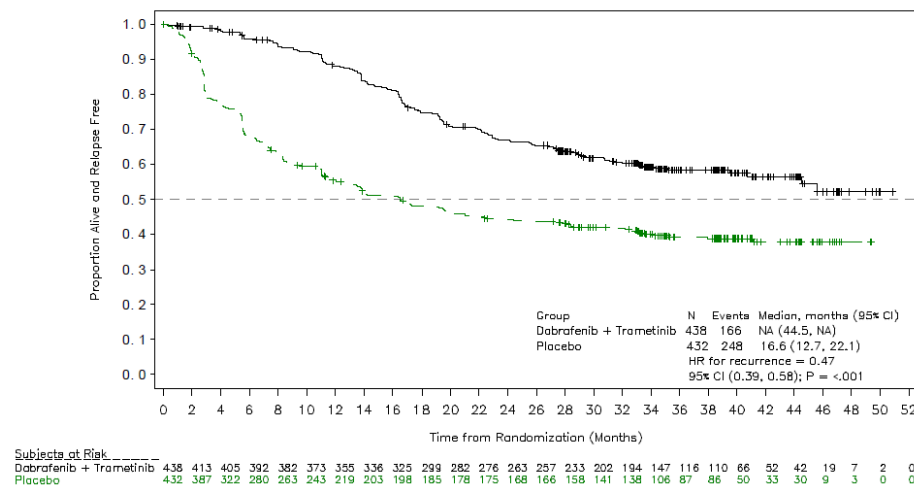


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie COMBI-AD zum 1. Datenschnitt (30.06.2017)

2. Datenschnitt: 30.04.2018

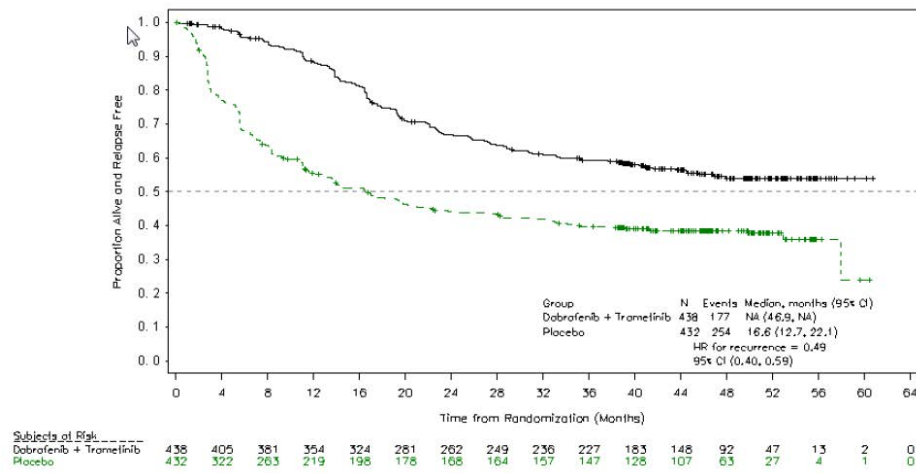


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben aus der Studie COMBI-AD zum 2. Datenschnitt (30.04.2018)

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
SOC^a		
PT^a		
COMBI-AD		
Gesamtrate UEs	422 (97)	380 (88)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	371 (85)	221 (51)
Fieber	273 (63)	47 (11)
Ermuedung	204 (47)	122 (28)
Schuettelfrost	161 (37)	19 (4)
grippeaehnliche Erkrankung	67 (15)	29 (7)
Asthenie	58 (13)	42 (10)
Oedem peripher	58 (13)	19 (4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	326 (75)	210 (49)
Ausschlag	106 (24)	47 (11)
trockene Haut	55 (13)	32 (7)
Dermatitis akneiform	54 (12)	10 (2)
Erythem	48 (11)	14 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	323 (74)	195 (45)
Uebelkeit	172 (40)	88 (20)
Diarrhoe	144 (33)	65 (15)
Erbrechen	122 (28)	43 (10)
Obstipation	51 (12)	27 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	257 (59)	165 (38)
Arthralgie	120 (28)	61 (14)
Myalgie	70 (16)	40 (9)
Schmerz in einer Extremitaet	60 (14)	38 (9)
Erkrankungen des Nervensystems	234 (54)	158 (37)
Kopfschmerz	170 (39)	102 (24)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	231 (53)	157 (36)
Nasopharyngitis	41 (9)	48 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	164 (38)	82 (19)
Husten	73 (17)	33 (8)
Untersuchungen	159 (37)	60 (14)
Alaninaminotransferase erhoecht	67 (15)	6 (1)
Aspartataminotransferase erhoecht	63 (14)	7 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
COMBI-AD		
Gefaesserkrankungen	116 (27)	84 (19)
Hypertonie	49 (11)	35 (8)
Augenerkrankungen	114 (26)	63 (15)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	96 (22)	40 (9)
Appetit vermindert	48 (11)	25 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	77 (18)	51 (12)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	68 (16)	12 (3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	66 (15)	62 (14)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (9)	52 (12)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
COMBI-AD		
Gesamtrate SUEs	155 (36)	44 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (17)	4 (< 1)
Fieber	67 (15)	4 (< 1)
Schuettelfrost	13 (3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (8)	8 (2)
Erysipel	8 (2)	1 (< 1)
Zellulitis	5 (1)	1 (< 1)
Untersuchungen	18 (4)	6 (1)
Auswurf fraktion verkleinert	13 (3)	5 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3)	3 (< 1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3)	2 (< 1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3)	14 (3)
Augenerkrankungen	9 (2)	0 (0)
Chororetinopathie	5 (1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (2)	1 (< 1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2)	1 (< 1)
Gefaesserkrankungen	7 (2)	2 (< 1)
Hypotonie	6 (1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
COMBI-AD		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4^c)	180 ^c (41)	61 (14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (11)	4 (< 1)
Fieber	23 (5)	2 (< 1)
Ermuedung	19 (4)	1 (< 1)
Schuettelfrost	6 (1)	0 (0)
Untersuchungen	45 (10)	8 (2)
Alaninaminotransferase erhoehrt	16 (4)	1 (< 1)
Aspartataminotransferase erhoehrt	16 (4)	1 (< 1)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	7 (2)	1 (< 1)
Gefaesserkrankungen	30 (7)	10 (2)
Hypertonie	25 (6)	8 (2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (6)	1 (< 1)
Neutropenie	18 (4)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	27 (6)	7 (2)
Zellulitis	5 (1)	2 (< 1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	21 (5)	5 (1)
Hyperglykaemie	6 (1)	1 (< 1)
Hyponatriaemie	6 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (4)	5 (1)
Kopfschmerz	6 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (4)	3 (< 1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (3)	2 (< 1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (2)	5 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^c	9 (2)	3 (< 1)
Lungenembolie	5 (1)	2 (< 1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (2)	12 (3)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4; in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
SOC^a		
PT^a		
COMBI-AD		
Augenerkrankungen	6 (1)	1 (< 1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1)	1 (< 1)
<p>a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2) c: Im Trametinib + Dabrafenib-Arm hatte zusätzlich eine Patientin eine Pneumonie vom CTCAE-Grad 5; im Vergleichsarm sind keine schweren UEs vom CTCAE-Grad 5 aufgetreten CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trametinib + Dabrafenib vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trametinib + Dabrafenib N = 435	Placebo ^b N = 432
COMBI-AD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	114 (26)	12 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (12)	0 (0)
Fieber	38 (9)	0 (0)
Schuettelfrost	16 (4)	0 (0)
Ermuedung	8 (2)	0 (0)
Untersuchungen	17 (4)	2 (< 1)
Alaninaminotransferase erhoehrt	7 (2)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoehrt	5 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3)	1 (< 1)
Kopfschmerz	6 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (3)	2 (< 1)
Augenerkrankungen	11 (3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (2)	0 (0)
Arthralgie	5 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2)	0 (0)
Neutropenie	5 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1)	1 (< 1)
Uebelkeit	5 (1)	1 (< 1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1)	1 (< 1)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (siehe Abschnitt 2.3.2)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

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