



Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Dabrafenib (Melanom), Nr. 696, A18-59, Version 1.0, Stand: 20.12.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3, 8, S. 14–16	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <table border="1" data-bbox="331 576 1205 735"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 576 768 616">Indikation</th> <th data-bbox="768 576 1205 616">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 616 768 735">adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III^b mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion</td> <td data-bbox="768 616 1205 735">beobachtendes Abwarten^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 743 1205 799">a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p data-bbox="331 807 1205 831">b: nach AJCC(American Joint Committee on Cancer)-Klassifikation</p> <p data-bbox="331 839 1205 895">c: Der G-BA spezifiziert nicht die ZVT „beobachtendes Abwarten“. Zur Definition der ZVT siehe IQWiG Dossierbewertung Abschnitt 2.3.2.</p> <p data-bbox="331 903 1205 959">BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)</p> <p data-bbox="331 983 1205 1110">Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT „beobachtendes Abwarten“ zu, da die im Folgenden genannten, möglichen Alternativen zu Beginn des Verfahrens nicht eindeutig überlegen oder noch nicht zugelassen waren:</p> <ol data-bbox="331 1134 1205 1329" style="list-style-type: none"> 1. Interferon ist zwar zugelassen und verlängert auch das RFS, die Daten zum OS sind jedoch inkonsistent. In der Zusammenschau besteht nur eine geringe Verlängerung des OS bei schlechter Verträglichkeit (7). Nach der deutschen S3-Leitlinie soll Interferon alfa jedoch als adjuvante Therapie in Stadien IIB/C und IIIA-C angeboten werden (1). 	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	
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					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab wurden wie oben angeführt erst im Juli 2018 bzw. Dezember 2018 in der EU zur adjuvanten Melanombehandlung zugelassen und kamen daher für dieses Verfahren noch nicht in Betracht (8-13).</p> <p>3. Ipilimumab ist in den USA zur adjuvanten Therapie wegen eines signifikanten Vorteils hinsichtlich OS im Vergleich zur Beobachtung zugelassen und käme aus klinischer Sicht als Komparator für Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage. In Europa hat Ipilimumab jedoch wegen hoher Toxizität keine Zulassung für die adjuvante Therapie.</p> <p>Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand (Januar 2019) ist „beobachtendes Abwarten“ insbesondere aufgrund von 2. (Nivolumab) nicht mehr Therapie der Wahl.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–20</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Das IQWiG identifizierte für die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ eine noch laufende randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie (COMBI-AD).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt mit dem vorliegenden Dossier zwei Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt: 30.06.2017 • 2. Datenschnitt: 30.04.2018 (für die Endpunkte RFS und fernmetastasenfreies Überleben) <p>Der primäre Datenschnitt war zu einem Zeitpunkt vorgesehen, wenn 467 der Patienten ein Rezidiv hatten. Aufgrund geringerer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidivraten als erwartet wurde mit den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) der primäre Datenschnitt vorgezogen auf den Zeitpunkt 2,5 Jahre nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte (30.06.2017). Ein weiterer Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens ist nach etwa 299 Todesereignissen geplant (voraussichtlich im Jahr 2024).</p> <p>Der zweite Datenschnitt (30.04.2018) wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA für den Endpunkt RFS nachgefordert.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der erste Datenschnitt herangezogen, zu dem für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vorliegen. Für den Endpunkt Rezidive bzw. RFS liegen auch Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vor. Für diese Endpunkte wird der zweite Datenschnitt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer zusätzlich als relevant erachtet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.</p> <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p>In der noch laufenden Studie wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600E/K-Mutation vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren und einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten. Ausgeschlossen waren Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass die Zulassung für Dabrafenib + Trametinib in der vorliegenden Indikation jedoch alle Patientinnen und Patienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion umfasst. Eine Einschränkung hinsichtlich der Größe von Lymphknotenmetastasen ist nicht vorgesehen. Die Studienpopulation deckt damit hinsichtlich des Erkrankungsstadiums das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen werden können, die im Stadium IIIA nach AJCC7-Klassifikation Lymphknotenmetastasen ≤ 1 mm aufweisen. Gemäß der neuen AJCC8-Klassifikation müssen diese Patientinnen und Patienten nicht unbedingt Stadium IIIA angehören.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Kritik des IQWiG zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 21–36</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS) (erster Datenschnitt 30.06.2017)</u></p> <p>Der Endpunkt OS zeigte für Dabrafenib + Trametinib gegenüber Placebo einen Vorteil: Hazard Ratio (HR) 0,52 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,37–0,73); $p < 0,001$.</p> <p>Für den Endpunkt OS zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt OS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Rezidive: erster Datenschnitt 30.06.2017</u></p> <p>Im Dabrafenib + Trametinib-Arm traten Rezidive seltener auf als im Placebo-Arm: n = 166 (37,9 %) vs. n = 248 (57,4 %); RR (relatives Risiko) 0,66 (95 % CI 0,57–0,76); p < 0,001.</p> <p><u>Rezidive: zweiter Datenschnitt 30.04.2018</u></p> <p>Im Dabrafenib + Trametinib-Arm traten Rezidive seltener auf als im Placebo-Arm: n = 177 (40,4 %) vs. n = 254 (58,8 %); RR 0,69 (95 % CI 0,60–0,79); p < 0,001.</p> <p>Für den Endpunkt Rezidive betrachtet das IQWiG die Ergebnisse zum ersten und zweiten Datenschnitt gemeinsam. Für beide Datenschnitte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p><u>Rezidivfreies Überleben (RFS): erster Datenschnitt 30.06.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + Trametinib: mediane Zeit bis zum Ereignis: nicht erreicht (n. e.) (44,5 – n. e.) • Placebo: mediane Zeit bis zum Ereignis 16,6 (12,7–22,1) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HR 0,43 (95 % CI 0,35–0,53); p < 0,001. <u>RFS: zweiter Datenschnitt 30.04.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + Trametinib: mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. (46,9 – n. e.) • Placebo: mediane Zeit bis zum Ereignis 16,6 (12,7–22,1) <p>HR 0,49 (95 % CI 0,40–0,59); p < 0,001.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Werte zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + Trametinib: Mittelwert (MW) 79,0; Standardabweichung (SD) 21,9 • Placebo: MW 80,4; SD 19,1 <p>Änderung zu Monat 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + Trametinib: MW 0,14; Standardfehler (SE) 1,02 • Placebo: MW –0,02; SE 1,18 <p>Mittelwertdifferenz (MD) 0,16 (95 % CI –2,89 bis 3,22); p = 0,918.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 35–38	<p>Nebenwirkungen (erster Datenschnitt 30.06.2017)</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis gesamt: Dabrafenib + Trametinib: n = 155 (35,6 %) Placebo: n = 44 (10,2 %) RR 3,50 (95 % CI 2,57–4,76); p < 0,001. • Patienten mit Ereignis < 65 Jahre: Dabrafenib + Trametinib: n = 126 (36,0 %) Placebo: 30 (8,4 %) RR 4,31 (95 % CI 2,98–6,24); p < 0,001. • Patienten mit Ereignis ≥ 65 Jahre: Dabrafenib + Trametinib: n = 29 (34,1 %) Placebo: n = 14 (19,2 %) RR 1,78 (95 % CI 1,02–3,10); p = 0,038. <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 sowie ≥ 65 Jahren ergibt sich gleichermaßen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dabrafenib +</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib + Trametinib: n = 181 (41,6 %) Placebo: n = 61 (14,1 %) <p>RR 2,95 (95 % CI 2,28–3,81); p < 0,001.</p> <p>Für schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p>Schwere UE CTCAE Grad 5 (Tod im Zusammenhang mit UE) wurden nicht mitgeteilt. In der Originalpublikation wird ein Fall im Dabrafenib + Trametinib-Arm (Pneumonie) berichtet (14).</p> <p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib + Trametinib: n = 114 (26,2 %) Placebo: n = 12 (2,8 %) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RR 9,43 (95 % CI 5,28–16,85); $p < 0,001$.</p> <p>Für Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p>Schwerwiegendes Fieber</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: Dabrafenib + Trametinib: n = 67 (15,4 %) Placebo: n = 4 (0,9 %) RR 16,63 (95 % CI 6,10–45,31); $p < 0,001$. <p>Für schwerwiegendes Fieber zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p>Neoplasien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: Dabrafenib + Trametinib: n = 8 (1,8 %) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo: n = 12 (2,8 %)</p> <p>RR 0,66 (95 % CI 0,27–1,60); p < 0,357.</p> <p>Die Daten sind nur eingeschränkt verwertbar, da neu aufgetretene Krebserkrankungen gemäß Studienprotokoll bis zum Studienende erfasst werden sollten. Der pU legt jedoch nur Auswertungen entsprechend der allgemeinen Nachbeobachtungsdauer für UE vor (bis 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Therapie). Hier zeigt sich für Neoplasien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG unter dem genannten Vorbehalt zu.</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial stuft das IQWiG ebenso wie das für OS, SUE, schwere UE, spezifische UE und für Abbruch wegen UE als niedrig ein.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>	
	<p><u>Weitere Aspekte</u></p> <p>Unklar ist der Stellenwert der adjuvanten Dabrafenib/Trametinib-Kombination im Vergleich zu einer Therapie mit PD-1-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab, deren Wirkung unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus ist. Direkte Vergleiche liegen hierzu nicht vor, auch ein indirekter Vergleich der Rate dauerhaft rezidivfreier Patienten ist noch nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 36–40	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Für das IQWiG zeigen sich in der Gesamtbetrachtung sowohl positive als auch negative Effekte für Dabrafenib + Trametinib gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Positive Effekte ergeben sich für das OS und Rezidive (beide Datenschnitte) mit dem Ausmaß erheblich bzw. beträchtlich. Dem gegenüber stehen negative Effekte bei schwerwiegenden/schweren Nebenwirkungen, zum Teil in Subgruppen, wobei das Ausmaß bis zu erheblich ist. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim OS und bei Rezidiven nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit einem Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib als adjuvante Therapie gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt für Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p>	

Literaturverzeichnis

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