

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

25. Januar 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib

veröffentlicht am 4. Januar 2016

Vorgangsnummer 2015-10-01-D-183

IQWiG Bericht Nr. 354

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Trametinib (Mekinist®)
 - A Monotherapie
 - A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - A4. 2. Studien
 - A4. 3. Endpunkte
 - A4. 3. 1. Mortalität
 - A4. 3. 2. Morbidität
 - A4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 - A4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 - A4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 - A4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 - A4. 4. Bericht des IQWiG
 - B Kombinationstherapie mit Dabrafenib
 - B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - B4. 2. Studien
 - B4. 3. Endpunkte
 - B4. 3. 1. Mortalität
 - B4. 3. 2. Morbidität
 - B4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 - B4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

- B4. 3. 2. 3. Lebensqualität
- B4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
- B4. 4. Bericht des IQWiG
- 5. Ausmaß des Zusatznutzens
- 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Trametinib (Mekinist®) ist die dritte frühe Nutzenbewertung eines zielgerichteten Kinase-Inhibitors bei Patienten mit BRAF-V600E-positivem, fortgeschrittenem Melanom. Trametinib wurde bereits im Juli 2014 von der EMA als Monotherapie zugelassen, aber in Deutschland bisher nicht vom pharmazeutischen Unternehmer in Verkehr gebracht. Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Dabrafenib folgte im November 2015. Der G-BA hat Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Indikationen festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| Subgruppen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | |
|----------------------------|-------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | zusätzliche Subgruppe | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| Kombination mit Dabrafenib | Vemurafenib | erheblich | | Frauen | erheblich | Hinweis |
| | | | | Männer | nicht quantifizierbar | Hinweis |
| Monotherapie | Vemurafenib | nicht quantifizierbar | | | kein | - |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombinations- und für die Monotherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab.
- Für die Kombination mit Dabrafenib liegen erfreulicherweise Daten von zwei randomisierten Studien zum Vergleich der Kombinations- gegenüber einer Monotherapie vor. Die Kombination Dabrafenib + Trametinib führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate im Vergleich mit Vemurafenib- oder Dabrafenib-Monotherapie. Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie, insbesondere das Auftreten von kutanen Sekundärneoplasien, werden durch die Kombinationstherapie weitgehend verhindert.
- Die Monotherapie mit Trametinib ist wirksamer als die Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel, aber im indirekten Vergleich weniger wirksam als die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib.

Der Zusatznutzen von Trametinib liegt in der Kombinationstherapie mit einer klinisch relevanten Verzögerung der Resistenzentwicklung gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren. Verhindert wird die Resistenzentwicklung nicht. Der statistisch signifikante, geschlechtsspezifische Unterschied zugunsten der Frauen in der Studie COMBI-v ist ungeklärt. Mögliche Ursache ist eine Imbalance in der Randomisierung.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 wurden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor [2]

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ, in der fortgeschrittenen und metastasierten Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen zusätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- BRAF Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - o Vemurafenib
 - o Dabrafenib
- MEK Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - o Trametinib in Kombination mit Dabrafenib
 - o Cobemitinib in Kombination mit Vemurafenib
- Immunologischer Checkpoint-Modulator
 - o Ipilimumab
 - o Nivolumab
 - o Pembrolizumab

3. Stand des Wissens

Bei 45-50% der Patienten mit metastasiertem Melanom ist eine *BRAF* V600-Mutation mit Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs nachweisbar. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Dabrafenib oder Vemurafenib führt bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission, gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie mit Dacarbazin.

Eine alternative Strategie zur Blockade des aktivierten MAPK-Signalübertragungswegs ist die Inhibition von MEK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Am weitesten entwickelt in der klinischen Forschung des Melanoms sind Cometinib und Trametinib.

Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren in Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

| Erstautor / Jahr | Patientengruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜLZ ⁵ (HR ⁴) |
|-----------------------|--------------------------------|------------|---------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Flaherty, [3] Dossier | Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert | Dacarbazin | Trametinib | 322 | 8 vs 22 p = 0,01 | 1,5 vs 4,9 0,42 p < 0,0001 | 11,3 vs 15,6 n. s. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|-----|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Flaherty, [4] | Erstlinie BRAF mutiert | Dabrafenib | Dabrafenib + Trametinib | 172 | 54 vs 76 p = 0,03 | 5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001 | 20,2 vs 23,8 n. s. |
| Larkin, 2014 [5] update | Erstlinie BRAF mutiert | Vemurafenib | Vemurafenib + Cometinib | 495 | 53 vs 69 p = 0,0014 | 6,2 vs 9,9 0,51 p < 0,001 | 17,4 vs 22,3 0,70 p = 0,005 |
| Long, [6] COMBI-d | Erstlinie BRAF mutiert | Dabrafenib | Dabrafenib + Trametinib | 423 | 53 vs 69 p = 0,0014 | 8,8 vs 11,0 0,67 p = 0,0004 | 18,7 vs 25,1 0,71 p = 0,011 |
| Robert, [7] COMBI-v | Erstlinie BRAF mutiert | Vemurafenib | Dabrafenib + Trametinib | 704 | 51 vs 64 p = 0,0006 | 7,3 vs 11,4 0,56 p < 0,001 | 18,0 vs 25,6 0,66 p < 0,001 |

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Trametinib

A Kombinationstherapie mit Dabrafenib

A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Vemurafenib festgelegt. Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Auch diese Immunmodulatoren können in der Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden.

A4. 2. Studien

Mit den Studien COMBI-d und COMBI-v liegen zwei multizentrische, randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studien vor, in denen Patienten in einem Arm mit Dabrafenib + Trametinib, im Kontrollarm mit Dabrafenib (COMBI-d) bzw. Vemurafenib (COMBI-v) behandelt wurden. Primärer Endpunkt von COMBI-d war progressionsfreies Überleben, primärer Endpunkt von COMBI-v war das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

A4. 3. Endpunkte

A4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war primärer Endpunkt der Studie COMBI-v. In den beiden Studien führte die Kombination zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 6,4 – 7,6 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit in der Studie COMBI-v kann etwas unterschätzt werden, da Switching (Crossover) nach der Interim-Analyse erlaubt war und von 8% der Patienten im Vemurafenib-Arm in Anspruch genommen wurde. In COMBI-d war Switching nicht vorgesehen.

Switching (Crossover) erklärt auch die Diskrepanz zwischen der Phase-III-Studie und der vorhergehenden Phase-I/II-Studie [4]. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit, allerdings wechselten 83% der Patienten bei Progress vom Mono- in den Kombinationstherapiearm.

A4. 3. 2. Morbidität

A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von COMBI-d. Die progressionsfreie Überlebenszeit war in COMBI-d und COMBI-v statistisch signifikant um 2,2 – 4,1 Monate verlängert, in der Vorstudie um 3,6 Monate.

A4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten von Dabrafenib + Trametinib liegen in den drei randomisierten Studien zwischen 64 und 76%, signifikant höher als unter der jeweiligen Monotherapie mit 51 – 54%, siehe Tabelle 2.

A4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC-QLQ C30, EQ-5D VAS und FACT-M erhoben. Bei Auswertung von EORTC-QLQ C30 ergeben sich in COMBI-v signifikante Unterschiede zugunsten der Kombination Dabrafenib + Trametinib bei den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhoe gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib. Auch bei Auswertung von FACT-M zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität mit einem Hazard Ratio von 0,67.

A4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkung, die in COMBI-v unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm auftraten, war Fieber mit 53% vs 21%, davon im CTCAE-Grad 3/4 4% vs 1%. Seltener traten Hautausschlag, Fotosensibilisierung, Hand-Fuß-Syndrom, Plattenepithelkarzinome der Haut, Keratoakanthome und Hyperkeratosen auf.

Auch in COMBI-d trat Fieber im CTCAE-Grad 3/4 mit 7% unter Dabrafenib+Trametinib häufiger als im Dabrafenib-Arm mit 2%). Seltener traten Plattenepithelkarzinome der Haut, Hyperkeratosen, Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom auf.

A4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und umfangreich. Er identifiziert auch den schon in der Erstpublikation erkennbaren Therapieunterschied zwischen Männern und Frauen in der Studie COMBI-v. Der Unterschied ist deutlich und wird auch in einer monozentrischen, multivariaten Analyse zusammen mit dem LDH-Wert als unabhängiger Parameter identifiziert [8].

Die Erklärung ist unklar. Auffällig ist, dass die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Studienarmen in COMBI-v unterschiedlich war. Nur 51% der Patienten im Vemurafenib-Arm waren männlich, gegenüber 59% im Kombinationsarm.

In COMBI-d findet sich dieser Unterschied nicht, auch nicht in den anderen bisher publizierten Studien zum Einsatz der BRAF-Inhibitoren allein oder in Kombination.

A5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Monotherapie mit Trametinib ist wirksamer als die Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel, aber im indirekten Vergleich weniger wirksam als die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib. Eine Rolle in der Differenzialtherapie kann Trametinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit Kontraindikationen gegen BRAF-Inhibitoren spielen, für diese Subpopulation liegen keine Daten vor.

B Monotherapie

B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Vemurafenib festgelegt, abweichend von einer vorherigen Diskussion über Dacarbazin und diskrepant zum Kontrollarm der Zulassungsstudie. Wir unterstützen diese Festlegung des G-BA, sie entspricht der klinischen Entscheidungssituation. Dacarbazin stellt nicht länger einen Therapiestandard beim Melanom dar.

Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Alternative ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Auch diese Immunmodulatoren können in der Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden.

B4. 2. Studien

Mit der Studie METRIC liegt eine multizentrische, randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich von Trametinib und Chemotherapie vor. Bei der Chemotherapie konnte der behandelnde Arzt zwischen Dacarbacin und Paclitaxel wählen. Primärer Endpunkt von METRIC war das progressionsfreie Überleben. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten von Trametinib randomisiert. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

B4. 3. Endpunkte

B4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war sekundärer Endpunkt der Studie METRIC. In der ersten Analyse mit Datenschnitt vom Oktober 2011 fand sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Trametinib mit einem Hazard Ratio von 0,54 (KI 0,32-0,92). In den beiden nachfolgenden Analysen, zuletzt mit Datenschnitt vom Mai 2014, beträgt der Unterschied im Median 4,3 Monate, ist aber statistisch nicht signifikant.

Der Einfluss von Trametinib auf die Gesamtüberlebenszeit in der Studie METRIC kann unterschätzt werden, da Switching (Crossover) erlaubt war und beim letzten Datenschnitt vom Mai 2014 von 65% der Patienten im Vemurafenib in Anspruch genommen wurde.

B4. 3. 2. Morbidität

B4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von METRIC. Die progressionsfreie Überlebenszeit war statistisch signifikant um 3,4 Monate verlängert, relativ um das Dreifache gegenüber dem Chemotherapie-Arm.

B4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate von Trametinib liegt mit 22% vs 8% signifikant höher als im Chemotherapie-Arm, siehe Tabelle 2.

B4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels des Fragebogens EORTC-QLQ C30 erhoben. Die Auswertung ist eingeschränkt durch das präspezifizierte Befragungsintervall von 6 Wochen. Beim ersten Nachbefragungszeitpunkt war bereits die Hälfte der Patienten im Kontrollarm progredient. Nach 6 Wochen zeigte die Auswertung signifikant bessere Werte bei den Parametern körperliche Funktion und Rollenfunktion.

B4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Trametinib- als im Chemotherapie-Arm auftraten, waren Hautausschlag, Diarrhoe, periphere Ödeme sowie Fatigue. Bei 7% der Patienten trat als kardiale Komplikation eine Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf.

B4. 4. Bericht des IQWiG

Die Autoren des IQWiG-Berichtes lehnen aus methodischen Gründen eine umfangreichere Analyse der Daten zur Monotherapie ab.

B5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Monotherapie mit Trametinib ist wirksamer als die Chemotherapie mit Dacarbazin oder Paclitaxel, aber im indirekten Vergleich weniger wirksam als die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib. Eine Rolle in der Differenzialtherapie kann Trametinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit Kont-
raindikationen gegen BRAF-Inhibitoren spielen, für diese Subpopulation liegen keine Daten vor.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Hilgendorf I, Borchmann P, Heußner P, et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1203421
4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
5. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 371:1867-1876, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
6. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 386:444-451, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4

7. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)
8. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M et al.: Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors. Cancer 121:3826-3835, 2015. DOI: [10.1002/cncr.29586](https://doi.org/10.1002/cncr.29586)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand