

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

6. Januar 2014

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Vemurafenib**

**veröffentlicht am 16. Dezember 2013**

**Vorgangsnummer 2013-09-015-D-074**

**IQWiG Bericht Nr. 199**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib (Zelboraf®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Endpunkt Überlebenszeit
  4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
  4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
  4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Die erneute Nutzenbewertung von Vemurafenib (Zelboraf®) für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation wird durchgeführt aufgrund einer Befristung des ersten Beschlusses. Hier hatte der G-BA den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Daten für Vemurafenib weiterhin den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet erneut einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Ergebnisse haben sich durch die längere Nachbeobachtungszeit nicht wesentlich geändert. Die Behandlungsrealität hat sich zwischenzeitlich durch die Zulassung von Ipilimumab (Yervoy®) und von Dabrafenib (Tafinlar®) verändert.
- Vemurafenib führt gegenüber dem Kontrollarm zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch Crossover und möglicherweise auch durch wirksame Zweit- und Drittlinientherapie nur eingeschränkt bewertbar.
- Die unter Vemurafenib gehäuft auftretenden Zweittumoren der Haut sind chirurgisch vollständig entfernbar und beeinträchtigen die Lebenserwartung der Patienten nicht.
- Vemurafenib ist ein hoch wirksames Arzneimittel für Patienten mit *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation.

Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers präsentierten, neueren Auswertungen der Zulassungsstudie (Datenschnitte von 2012) werden aus methodischen Gründen vom IQWiG in seinem Bericht nicht berücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen macht diese erneute Nutzenbewertung viel Arbeit, aber nicht viel Sinn.

## 2. Einleitung

Die Inzidenz des Melanoms steigt weiter. Für 2014 werden in Deutschland 9.600 neuerkrankte Frauen und 10.100 neuerkrankte Männer erwartet. In der Krebsinzidenz steht das Melanom damit inzwischen bei beiden Geschlechtern an 5. Stelle [1].

## 3. Stand des Wissens

Wir konzentrieren uns auf die neuen Erkenntnisse seit der ersten Nutzenbewertung von Vemurafenib. In der systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es bis 2011 keine großen Fortschritte gegeben, Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin [2]. Seit 2011 sind von der EMA neu zugelassen worden:

- Vemurafenib (Zelboraf®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation (Erstlinientherapie)
- Dabrafenib (Tafinlar®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation (Erstlinientherapie)
- Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie beim fortgeschrittenen Melanom bei vorbehandelten Patienten (Zweitlinientherapie)
- Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie in Kombination mit Dacarbazin beim fortgeschrittenen Melanom (Erstlinientherapie)

Die FDA hat im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) für die Erstlinientherapie von Patienten mit *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation zugelassen.

Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Systemische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom**

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Hodi, 2010 [3]	Zweitlinie	gp 100	Ipilimumab	273	1,5 vs 10,9 p = 0,001	2,76 vs 2,86 n. s.	6,4 vs 10,0 p < 0,001
Robert, 2011 [4]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001
Chapman, 2011 [5]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	5 vs 48 <sup>8</sup> p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 <sup>6</sup> p < 0,001	0,37 p < 0,001
Dossier des pU: 5. Datenschnitt	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	10,4 vs 57,0 p < 0,0001	1,6 vs 6,8 0,41 p < 0,0001	10,3 vs 13,6 0,79 p = 0,0099
Hauschild, 2012 [6] 2013 [7]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Dabrafenib	250	7 vs 50	2,7 vs 6,9 0,30 p < 0,0001	18,2 vs 15,6 0,76 n. s. <sup>7</sup>
Flaherty, [8]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 <sup>8</sup> p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54 <sup>10</sup> p = 0,01
Flaherty, [9]	Erstlinie BRAF Mutation	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76 <sup>8</sup> p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>6</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>7</sup>n. s. – nicht signifikant;

Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Bei Patienten mit *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation kann eine Sequenztherapie mit Einsatz von gezielter und von immunologisch basierter Therapie durchgeführt werden. Die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor steigert die Remissionsraten auf >75% [9]

#### **4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib**

Grundlage der Nutzenbewertung ist BRIM-3, eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 775 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [5]. In Ergänzung zum Dossier vom 17.02.2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem neuen Dossier vom 02.09.2013 Ergebnisse zu zwei weiteren Auswertungen (Datenschnitte) der Zulassungsstudie vor.

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hatte bereits in der ersten Nutzenbewertung Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.

Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider. Bei Patienten mit BRAF-Mutation kann heute zwischen den beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib oder einer kombinierten Chemoimmuntherapie mit Ipilimumab und Dacarbazin gewählt werden. Für vorbehandelte Patienten steht neben der Chemotherapie die immunologisch basierte Therapie mit Ipilimumab zur Verfügung.

##### **4. 2. Endpunkt Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Der Unterschied der mittleren Überlebenszeit zwischen dem Vemurafenib- und dem Dacarbazin-Arm lag zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung bei 4,8 Monaten und beträgt in der jetzt vorgelegten Auswertung 3,3 Monate. Die Differenz ist wahrscheinlich vor allem auf eine Verbesserung der mittleren Überlebenszeit im Kontrollarm durch einen steigenden Anteil von Crossover-Patienten bedingt. Aus dem Dossier geht hervor, dass 84 Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wechselten. Auch kann eine Postprogressionstherapie mit Dabrafenib oder Trametinib das Gesamtergebnis beeinflussen. Der IQWiG-Bericht sieht im Crossover ein großes Verzerrungspotenzial und hat keine methodischen Instrumente zur Berechnung des Zusatznutzens der aktuellen Daten. Dieser Bericht beruht daher auf denselben Daten wie der erste Bericht (Nr. 133).

Wir halten das Crossover-Design in dieser Krankheitssituation für sinnvoll [10]. Die Zahl der Crossover-Patienten bestätigt, dass die Studie patientengerecht angelegt war. Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der Crossover-Patienten und von der Stärke des Medikamenten-Effektes ab. Durch diese Variablen ist keine Grenze festlegbar, oberhalb oder unterhalb derer der Parameter Überleben als Endpunkt nicht beurteilbar ist.

Auch der Einsatz wirksamer Zweitlinientherapie kann die Ergebnisse in den beiden Behandlungsarmen beeinflussen. Informationen über die Postprogressionstherapie sind dem Dossier leider nicht zu entnehmen.

##### **4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Sowohl die Remissionsrate (siehe Tabelle 1) als auch die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit des Medikamentes und der Verbesserung der Überlebenszeit.

#### 4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-M Fragebogen verwandt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen fanden sich nicht.

#### 4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen

Bisher gibt es keinen Anhalt für neue und belastende Spätnebenwirkungen von Vemurafenib. Das zeigt sich auch in der neueren Auswertung vom Februar 2012 (4. Datenschnitt).

Die Pathogenese der unter der Therapie mit BRAF Inhibitoren vermehrt auftretenden Plattenepithelkarzinome der Haut ist inzwischen deutlicher geworden [11]. Die Mehrzahl dieser Tumore enthält *RAS*-, vor allem *HRAS*-Mutationen. Ihr Wachstum wird durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK Signalwegs induziert. Klinisch relevant ist, dass die sorgfältige Beobachtung der Patienten eine frühzeitige Erkennung der Hauttumoren ermöglicht und ihre chirurgische Entfernung kurativ ist.

### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Vemurafenib ist hoch wirksam bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und *BRAF*<sup>V600</sup> Mutation. Die Erkenntnislage hat sich durch die aktualisierten Daten nicht substantiell verändert.

### 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](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466)
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1104621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621)
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)
6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic

- melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 380:358-365, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X)
7. Hauschild A, Grob AA, Demidov LV et al.: Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-mutated melanoma. *ASCO* 2012, Abstract LBA 8500. [http://abstract.asco.org/AbstView\\_114\\_96291.html](http://abstract.asco.org/AbstView_114_96291.html)
  8. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421)
  9. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093)
  10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)
  11. Su F, Viros A, Milagre C et al.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 366:207-215, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105358)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik 3, Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen, Med. Klinik 5, Erlangen) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
 Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
 Mitglied im Vorstand - Sekretär