

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Juli 2012

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

Vemurafenib

IQWiG Bericht Nr. 133, veröffentlicht am 15. Juni 2012

Vorgangsnummer 2012-03-15-D-029

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Chemotherapie
 3. 2. Immuntherapie
 3. 3. Molekular-gezielte Therapie
 3. 3. 1. *BRAF* Mutation
 3. 3. 2. *CKIT* Mutation
 3. 4. Therapie-Algorithmus
4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib
 4. 1. Einfluss von Vemurafenib auf die Überlebenszeit
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Einfluss von Vemurafenib auf andere Patienten-relevante Endpunkte
 4. 3. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. Remissionsraten
 4. 3. 3. Lebensqualität
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Vemurafenib als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist die sechste Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Mit den dort angewandten Methoden werden sowohl der Einfluss von Vemurafenib auf das Gesamtüberleben der Patienten als auch das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse jeweils als ‚erheblich‘ eingestuft. Insgesamt kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Vemurafenib für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ‚beträchtlich‘ ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ist sehr Methoden-orientiert durchgeführt. Wesentlicher inhaltlicher Kritikpunkt ist:

- Für die Gewichtung von Wirkung (Verlängerung der Überlebenszeit) versus Nebenwirkung (Toxizität Grad 3/4) fehlt eine wissenschaftlich begründete Methodik.

Dieser Kritikpunkt zieht sich wie ein roter Faden durch die bisher durchgeführten Nutzenbewertungen. Die Bewertung von Nebenwirkungen ist essenziell bei onkologischen Patienten, insbesondere in der Palliativsituation, aber auch bei kurativen Ansätzen und bei anderen Erkrankungen. Ein Fortschritt in der Qualität der IQWiG-Berichte ist in diesem Punkt nicht erkennbar.

2. Einleitung

Die Inzidenz des Melanoms hat sich in Deutschland seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht. Bei Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr ist das Melanom die häufigste, bei Männern dieser Altersgruppe die zweithäufigste Krebserkrankung. In der Krebsmortalität aller Altersgruppen steht das Melanom bei Frauen an 6. Stelle und bei Männern an 8. Stelle [1].

In der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es in den letzten Jahrzehnten keine großen Fortschritte gegeben. Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab und Vemurafenib wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen. Gleichzeitig wurde mit der *CK1T* Mutation eine weitere Subgruppe von Patienten identifiziert, für die eine molekular-gezielte Therapie in Frage kommt.

3. Stand des Wissens

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom stehen Substanzen mit verschiedenen Wirkprinzipien zur Verfügung.

3.1. Chemotherapie

Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuelleren, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten. Weitere Remissions-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch in der

Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Melanoms zugelassen.

3. 2. Immuntherapie

Das Melanom war – zusammen mit dem Nierenzellkarzinom - über lange Jahre der einzige solide Tumor, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Wirksame und akzeptierte Formen der Immuntherapie sind

- adjuvant
 - hochdosiertes Interferon (IFN) alpha oder mit pegyliertem IFN alpha bei Patienten in einem Hochrisiko-Stadium
- palliativ
 - Interferon alpha (in Deutschland nicht zugelassen)
 - Interleukin-2 (in Deutschland nicht zugelassen)
 - Ipilimumab (zugelassen für die Zweitlinientherapie) [2]

3. 3. Molekular-gezielte Therapie

Die molekular-gezielte Behandlung ist ein neues Konzept der medikamentösen Tumorthherapie. Für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind bisher zwei Ansätze verfügbar:

3. 3. 1. BRAF Mutation

Bei 40-50% der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF* Onkogen nachweisbar, bei etwa 95% als *BRAF* V600E oder V600K. Diese Mutationen führen zu Aktivierung der MEK Proteine (MEK1 und 2) und konsekutiv der MAP Kinasen. Zugelassen ist Vemurafenib. Ein weiterer BRAF Inhibitor ist Dabrafenib. In einer kürzlich vorgestellten, randomisierten Phase II Studie lagen die Remissionsraten bei 53%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 5,1 Monaten [3]. Ebenfalls wirksam ist Trametinib, ein oraler MEK Inhibitor. In einer Phase III Studie bei bisher unbehandelten Patienten lag die Remissionsrate bei 22% vs 8% im Dacarbazin-Arm, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit bei 4,8 vs 1,5 Monaten. Auch die Überlebensrate war nach 6 Monaten signifikant höher unter Trametinib [4].

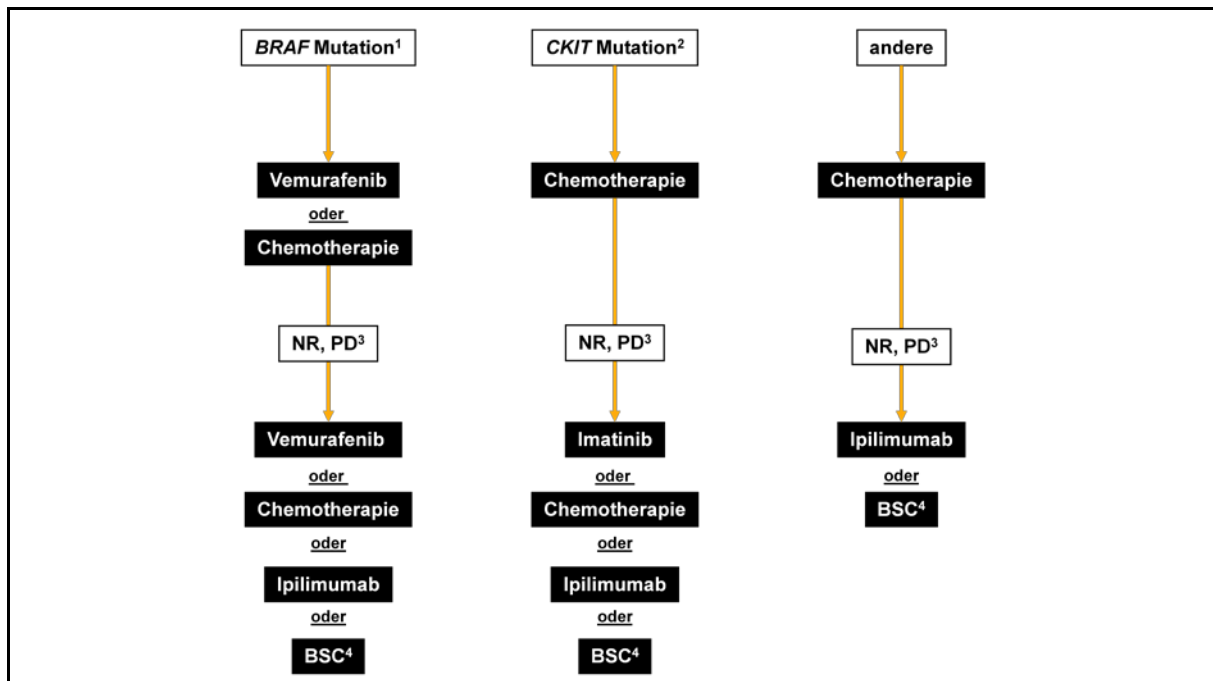
3. 3. 2. CKIT Mutation

CKIT Mutationen werden bei 1-5% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom beobachtet, gehäuft bei Primärlokalisierung in den Schleimhäuten und den Akren. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde zuerst für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie mit *ABL/BCR* Translokation, später für Patienten mit Gastrointestinalem Stromazelltumor und *CKIT* Mutation zugelassen. Beim fortgeschrittenem Melanom und *CKIT* Mutation (vor allem L576P oder K642E) führt die Therapie mit Imatinib in Phase II Studien bei über 50% der Patienten zu einer Krankheitskontrolle [5].

3. 4. Therapie-Algorithmus

Ein aktueller Therapie-Algorithmus für die Erstlinien- und Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom



4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Vemurafenib mit Dacarbazin zu vergleichen. Das entspricht der Praxis. Die im letzten Jahr publizierten Daten einer randomisierten Studie zum Vergleich von Dacarbazin + Ipilimumab vs Dacarbazin zeigen zwar eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Kombinationstherapie gegenüber dem bisherigen Standard [6]. Da Ipilimumab in dieser Kombination in Deutschland nicht zugelassen ist, ist es für die aktuelle Nutzenbewertung keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

4. 2. Einfluss von Vemurafenib auf die Überlebenszeit

Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung war eine randomisierte Studie zum Einsatz von Vemurafenib in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In einer 1:1 Randomisierung wurden Vemurafenib und Dacarbazin verglichen [7]. In dieser Studie war die Überlebensrate nach 6 Monaten im Vemurafenib- Arm signifikant höher als im Dacarbazin-Arm. Daten zur mittleren Überlebenszeit lagen zum Zeitpunkt der Erstpublikation nicht vor, wurden auch bisher nicht in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht.

4. 3. Einfluss von Vemurafenib auf andere Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Progressionsfreies Überleben

Das mittlere progressionsfreie Überleben im Vemurafenib-Arm war mit 5,3 vs 1,6 Monaten signifikant länger als im Dacarbazin Arm. Diese Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um mehr als das Dreifache der Kontrollgruppe ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

Eine distinkte Gruppe von Langzeitüberlebenden in kompletter Remission ist – anders als unter Formen der Immuntherapie wie Ipilimumab – unter Vemurafenib bisher nicht erkennbar.

4. 3. 2. Remissionsraten

48% der Patienten im Vemurafenib erreichten eine Remission. Ein vergleichbares Ergebnis wurde bisher von keiner anderen zugelassenen Substanz bei Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht. Die Remissionsrate unter Dacarbazin lag nur bei 5%, niedriger als in früher publizierten Studien. Dieser Effekt entspricht dem Trend aktuell vergleichbarer Studien und ist am ehesten auf die standardisierte Anwendung verbesserter, bildgebender Diagnostik zurückzuführen.

4. 3. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität waren nicht Gegenstand der Erstpublikation der BRIM-3 Studie. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und im IQWiG Bericht sind Daten der mit dem FACT-M Fragebogen erhobenen Parameter enthalten. Formal fällt auf, dass deutlich weniger Patienten im Dacarbazin-Arm den Fragebogen ausgefüllt haben. Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich beim körperlichen Wohlbefinden zugunsten von Dacarbazin. Der absolute Unterschied von 0,3 Skaleneinheiten (22,1 vs 21,8) ist klinisch nicht relevant.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Vemurafenib wird oral appliziert. Es ist insgesamt gut verträglich. Hauptnebenwirkungen sind hyperproliferative Hautveränderungen einschl. Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen. Sie treten bei bis zu 25% der Patienten in einer mittleren Zeit von 8 Wochen auf [5]. Die Rate von Therapie-assoziierten Todesfällen wurde in der Publikation der BRIM-3 Studie nicht beschrieben.

Das IQWiG hat in seinem Bericht die Nebenwirkungen als ‚erheblich‘ bewertet. In der Zusammenschau wurde dadurch der Gewinn an Überlebenszeit auf ‚beträchtlich‘ herabgestuft.

Eine identische Art der Gewichtung ‚aus Sicht des Instituts‘ war in der Nutzenbewertung bereits bei Cabazitaxel und bei Ipilimumab eingesetzt worden, mit nicht validierter Methodik und einem im endgültigen G-BA Beschluss zu Cabazitaxel sehr kritisch zu hinterfragenden Ergebnis. Die Rate Therapie-assoziierten Todesfälle lag in der Cabazitaxel-Studie bei 5%. Sie lag in der Ipilimumab-Studie bei 2,1%, in der Vemurafenib wurden keine Therapie-assoziierten Todesfälle angegeben.

Es ist dringend erforderlich, die Gewichtung unterschiedlicher Nebenwirkungen transparent zu bewerten. Die Gleichsetzung aller Nebenwirkungen wird der klinischen Situation nicht gerecht. Therapie-assoziierte Mortalität ist eine eigene Kategorie. Auch sind belastende und irreversible Nebenwirkungen anders zu bewerten als gut beherrschbare unerwünschte Ereignisse und Laborveränderungen.

Die jetzige Gewichtung wird dem Anspruch einer nachprüfbareren, methodisch sauberen und wissenschaftlich fundierten Nutzenbewertung nicht gerecht.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage 2010; 36 – 39, 2010
2. 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)
3. 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
4. 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)
5. Flaherty KT, Sosman JA, Atkins MB: New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. ASCO Educational Book: 524-530, 2012. <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000524.PDF>
6. 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)
7. 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)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister