

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib, Nr. 133, A12-08, Version 1.0, 13.06.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 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.

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)	<p><u>Einleitung</u></p> <p>Vemurafenib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurden bisher vorwiegend in palliativer Zielsetzung mit zytostatischer Monotherapie (z. B. Dacarbazin), Polychemotherapie oder kombinierten Protokollen (Zytokine plus Chemotherapie) behandelt. Durch Polychemotherapie oder kombinierte Protokolle konnte in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) jedoch keine Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Auch experimentelle Vakzinierungen haben sich nicht bewährt (1).</p> <p>Die Neuerkrankungen für das maligne Melanom haben in den beiden letzten Jahrzehnten in Deutschland zugenommen (Prognose 2012: 17.600) (2). Das maligne Melanom im fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer, AJCC) ist auch heute noch eine unheilbare Erkrankung. Neue Wirkstoffe und Wirkprinzipien für die medikamentöse Therapie des</p>	

malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium werden deshalb dringend benötigt („unmet medical need“).

Vor ca. einem Jahr wurde mit Ipilimumab erstmals seit über 30 Jahren ein neuer Wirkstoff für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen – in der Europäischen Union (EU) allerdings nur in der Second-line-Therapie (3).

Vemurafenib ist bislang der einzige Wirkstoff, der eine Zulassung auch in der First-line-Therapie bei Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem malignem Melanom erhalten hat.

Studiendesign und Population

(IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.2.4.1, S. 36–37; 2.7.2.3.2, S. 34)

Studiendesign

Für die Zulassung von Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Hersteller eine offen durchgeführte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (BRIM3) vorgelegt. Insgesamt wurden 675 nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600E Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom entweder mit Vemurafenib (n = 337; 960 mg zweimal täglich) oder Dacarbazin (n = 338; 1000 mg/m² alle drei Wochen am Tag 1) behandelt. Bei der geplanten Zwischenanalyse (Dezember 2010) nach der Hälfte der erwarteten Todesfälle hatten die

Patienten der Vemurafenib-Gruppe ein deutlich geringeres Sterblichkeitsrisiko als Patienten der Dacarbazin-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,37; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,26–0,55; $p < 0,001$). Auf der Basis der Daten zum Gesamtüberleben (OS) wurde auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) die Studie beendet und das Studienprotokoll so verändert, dass Dacarbazin-Patienten die Möglichkeit hatten in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (1. Datenschnitt: 30.12.2010) (4). Nach diesem 1. Datenschnitt wurde der patientenrelevante Endpunkt OS zu zwei weiteren Zeitpunkten (2. Datenschnitt: 31.03.2011, 3. Datenschnitt: 03.10.2011) beobachtet und ausgewertet. Die Studie wurde beendet und es liegen Ergebnisse zu allen Datenschnitten vor (5). Durch die Änderung des Studiendesigns (Crossover-Möglichkeit der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm) nahm die mögliche Verzerrung der Endpunkte zu.

Population

Vemurafenib ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen.

Etwa 50 % der malignen Melanome weisen die Mutation BRAF-V600 auf, davon 74–90 % BRAF-V600E und 15–25 % BRAF-V600K (5).

Die in der BRIM3-Studie aufgetretene Toxizität wurde im European Public Assessment Report

(EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) als akzeptabel eingeschätzt und Vemurafenib eine positive „Benefit-Risk-Balance“ bescheinigt (4;5). Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib wurden allerdings in der BRIM3-Studie nur bei Patienten mit dem Genotyp BRAF-V600E ausreichend untersucht.

Die Forderung des IQWiG nach der Vorlage von Daten zu Patientengruppen mit nicht resezierbaren Melanomen der Stadien AJCC I und II ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Melanome, die dem klinischen Stadium AJCC I oder II zugeordnet werden und eine so große Ausdehnung aufweisen, dass sie nicht resezierbar sind, stellen – wie auch in Tabelle 18 (Seite 55) des IQWiG Dossiers Nutzenbewertung aufgeführt – eine Rarität dar.

Endpunkte

(IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.2.4.3, S. 38–42)

Das IQWiG hat für die Nutzenbewertung folgende Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Schmerz, erhoben mittels VAS-Schmerz)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen des FACT-M-Fragebogens)

- Nebenwirkungen
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Gesamtraten häufiger unerwünschter Ereignisse (relevante Systemorganklassen).

Der Auswahl und Einstufung der Endpunkte (d. h. patientenrelevanter Endpunkt versus Surrogatparameter) durch das IQWiG stimmt die AkdÄ zu.

Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Validierung des Endpunkts PFS keine Unterlagen vorgelegt hat.

Dies ist aber aus Sicht der AkdÄ erforderlich, da unter der Behandlung mit Vemurafenib bei den meisten Patienten nach relativ kurzen Zeiträumen (mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 5–7 Monate) Resistenzen auftreten, die das PFS und die Aussage zum Zusatznutzen beeinflussen können (5;6).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte)

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.1, S. 28	AkdÄ	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Dacarbazin ist der am besten untersuchte Wirkstoff für die zytostatische Monotherapie metastasierter Melanome (1) und wurde deshalb auch in der für die Zulassung relevanten Studie (BRIM3) als Vergleichsmedikation gewählt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (Dacarbazin) wurde aus Sicht der AkdÄ richtig gewählt.	
IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.5, S. 24–27		<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Das Ausmaß der positiven Effekte einer Therapie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin bei Patienten mit Melanom im Stadium IV wird vom IQWiG aufgrund einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS als erheblich angesehen. Dieser Aussage stimmt die AkdÄ zu.	

		<p>Auf der anderen Seite stuft das IQWiG das Ausmaß der negativen Effekte von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ebenfalls als erheblich ein. Das IQWiG empfiehlt aufgrund dieses Schadenpotenzials den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dacarbazin von erheblich auf beträchtlich herabzustufen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten bei der Bewertung der UE und SUE unter Vemurafenib folgende Punkte berücksichtigt werden: Die unter Vemurafenib (sehr) häufig auftretenden UE sind vorwiegend Exantheme, eine erhöhte Photosensitivität und das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen oder Keratoakanthomen. Die unter Gabe von Vemurafenib auftretenden, malignen epithelialen Tumore sind durch eine konsequente dermatologische Überwachung und Behandlung (z. B. Lichtschutz, dermatochirurgische Interventionen) gut therapierbar. Plattenepithelkarzinome haben bislang zu keiner Metastasierung geführt (4). Zudem können die kutanen UE durch eine Dosisanpassung vermindert werden (7). Alle übrigen SUE treten selten auf.</p> <p>Die vorliegenden Daten der BRIM3-Studie zeigen, dass Vemurafenib die Überlebenszeit von Stadium IV-Patienten mit nachgewiesener V600-Mutation im</p>	
--	--	---	--

	<p>BRAF-Locus signifikant verlängert. Vemurafenib bietet somit Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien eine neue Chance für ein verlängertes OS. Der rasche Wirkungseintritt von Vemurafenib innerhalb von wenigen Tagen verschafft Patienten und Arzt Zeit, weitere Therapiemöglichkeiten nach erneutem Progress der Erkrankung (z. B. Ipilimumab) in Erwägung zu ziehen (5). Bislang verstarben die meisten Patienten, z. B. nach Chemotherapie mit Dacarbazin, sehr rasch an ihrer fortgeschrittenen Tumorerkrankung (1).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die erhöhte Rate von SUE, insbesondere das sehr häufige Auftreten maligner kutaner Tumore, nicht endgültig zu beurteilen. Für die in der BRIM3-Studie untersuchten Patienten im Stadium IV (AJCC) scheint dies bei angemessener Überwachung und gegebenenfalls dermatochirurgischer Intervention eine akzeptierbare Toxizität darzustellen. Für eine in der Zukunft evtl. vorgesehene adjuvante Anwendung von Vemurafenib bei Patienten mit langer Lebenserwartung wäre dies jedoch eine beunruhigende und schwerwiegende Nebenwirkung.</p> <p>Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist – wie oben z. T. bereits ausgeführt – zu berücksichtigen, dass derzeit noch substantielle Unsicherheit besteht hinsichtlich der mittel- und langfristigen Wirksamkeit von Vemurafenib. Gründe hierfür sind vor allem das hohe Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten und die relativ kurze</p>	
--	--	--

	<p>Nachbeobachtung in der BRIM3-Studie, aber auch die bei den meisten Patienten nach kurzen Zeiträumen auftretende Resistenz gegenüber der Behandlung mit Vemurafenib.</p> <p>Bei Abwägung aller vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der Vorgaben zum methodischen Vorgehen schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Schadenpotenzials (Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich) an.</p> <p>Fazit Unter Berücksichtigung der positiven (Verlängerung des OS) und negativen (erhöhte Rate an UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und an SUE) Effekte stimmt die AkdÄ der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit DTIC zu: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Die Bewertung kann allerdings nur eine vorläufige sein. Angesichts der vorliegenden Daten bestehen aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt substantielle Unsicherheiten, die eine definitive Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib erschweren.</p>	
--	--	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

1. Garbe C: Epidemiologie von Hauttumoren - Malignes Melanom. In: Szeimies R-M, Hausschild A, Garbe C et al. (Hrsg.): Tumoren der Haut. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010; 79-86.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Malignes Melanom der Haut:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c43.pdf;jsessionid=23317976B229F34F772E8F66E3DE8D92.2_cid292?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft: 6. Juli 2012.
3. EMA: Yervoy[®] (ipilimumab): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf.
EMA/CHMP/557664/2011; Stand: 19.05.2011. Zuletzt geprüft: 2. Juli 2012.
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
5. EMA: Zelboraf[®] - vemurafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf.
Doc.Ref.: EMA/200986/2012. Stand: 15. Dezember 2011.
6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366: 707-714.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Melanoma (BRAF V600 mutation positive, unresectable metastatic) - Vemurafenib: Appendix B: Vemurafenib for the treatment of unresectable locally advanced or metastatic BRAFV600 mutation-positive malignant melanoma - Final Scope: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/57337/57337.pdf>. Proposed Health Technology Appraisal; London: NICE, November 2011. Zuletzt geprüft: 15. Juni 2012.