



An den
Gemeinsamen Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

04.Juli 2012

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

Mit dem Bericht Nr.133 vom 13.06.2012 "**Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**" des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt nun für ein weiteres neu zugelassenes Arzneimittel die Dossierbewertung zur Vorlage im G-BA vor.

Zur Nutzenbewertung von Vemurafenib nimmt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) wie folgt Stellung:

Nach Jahrzehnten frustrierender Versuche, neue Behandlungsmöglichkeiten für das fortgeschrittene Melanom zu etablieren, ist Vemurafenib nach der im Vorjahr zugelassenen Substanz Ipilimumab erst das zweite neu zugelassene Arzneimittel, das beim metastasierten malignen Melanom eine signifikante Überlebensverlängerung bewirkt.

Das IQWiG stuft in seiner Dossierbewertung den Zusatznutzen des Präparates "aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" insgesamt von "erheblich" auf "beträchtlich" herab.

Das IQWiG hat hier weitgehend schematisch unerwünschte Wirkungen gegen den therapeutischen Nutzen aufgewogen, ohne zu berücksichtigen, dass die konkreten Nebenwirkungen im wesentlichen weder lebensbedrohlich noch stark belastend waren. Für die in dieser Indikation behandelten Patienten mit einer

Vorstand:

1. Vorsitzender

Prof. Dr. D. Schadendorf
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Dermatologie
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/723 4342
Fax: 0201/723 5935
e: dirk.schadendorf@
uk-essen.de

2. Vorsitzender

Prof. Jürgen Becker
Graz

Schatzmeister

PD Dr. Uwe Trefzer
Berlin

Sekretär

Dr. P.Mohr
Buxtehude

Beisitzer:

Prof. Dr. C. Berking
München

Prof. Dr. S. Grabbe
Mainz

Prof. Dr. U. Trefzer
Berlin

Prof. Dr. M. Weichenthal
Kiel

fortgeschrittenen lebensbedrohlichen Tumorerkrankung stellt eine solche Abwägung aus der Sicht der ADO **kein** adäquates Vorgehen dar.

Die ADO möchte ihrem Standpunkt Ausdruck geben, dass der Einsatz von Vemurafenib für Patienten mit BRAF-mutiertem metastasierten Melanom bei einem akzeptablen Nebenwirkungsspektrum von erheblichem Nutzen ist und dass die schematische Abwertung der Überlebensverlängerung wegen unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) ohne deren detaillierte Bewertung nicht akzeptabel erscheint.

Zur näheren Begründung möchten wir folgende Aspekte anführen:

1. Patientenrelevante Endpunkte.

(S.14 bzw. S.38 ff)

In der Nutzenbewertung zu Vemurafenib hat das IQWiG eine Liste von patientenrelevanten Endpunkten zusammengestellt. Als Morbiditätsendpunkte zieht das IQWiG lediglich die Endpunkte „Schmerz“ und „Nebenwirkungen“ heran. Diese Liste greift aus Sicht der ADO zu kurz.

Im Therapiealltag des Melanompatienten im metastasierten Stadium haben sowohl das Tumorsprechen als auch das progressionsfreie Überleben überragende Bedeutung, zumal diese Endpunkte in Studien über formale Kriterien operationalisiert wurden (1).

Daher verfolgt die ADO die vom IQWiG geführte Diskussion, das Tumorsprechen und das progressionsfreie Überleben per se als Surrogatparameter abzuqualifizieren, mit großer Sorge. Die Forderung nach Validierung dieser Endpunkte, z.B. des progressionsfreien Überlebens über das Gesamtüberleben, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, berücksichtigt jedoch nicht die besondere Situation des Melanompatienten. In der Melanomtherapie sind sowohl das Tumorsprechen als auch das progressionsfreie Überleben (siehe unten) als klinisch relevant anzusehen. Sie sind keine Surrogate, die über einen anderen Endpunkt validiert werden müssen. Dies soll im Folgenden näher erläutert werden:

- Klinische Relevanz des Tumorsprechens in der Melanomtherapie: Das IQWiG argumentiert, die mittels Bildgebung festgestellte Größenveränderung der Zielläsionen besäße keine Patientenrelevanz. Durch die Therapie mit BRAF-Inhibitoren kann aber neben dem über diagnostische Bildgebung meßbaren Metastasenrückgang auch vom

Patienten selbst ein im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie oftmals rasches „Wegschmelzen“ von Metastasen nahe der Körperoberfläche beobachtet werden. Dies ist zeitgleich mit einer Besserung des Allgemeinzustandes verbunden. Der Patient kann wieder Zeit bei seiner Familie verbringen und z.B. Sport treiben. Das ist als klinisch relevant anzusehen.

- Klinische Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Melanomtherapie:
Die klinische Relevanz des PFS in der Melanomtherapie ist differenziert zu betrachten. Die Zeit, die der Patient ohne Progression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann und der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind klinisch relevant. Dies war bei Melanompatienten durch unzureichende Therapieoptionen bisher nur selten zu beobachten. Seit der Einführung neuer Wirkstoffe zur Melanombehandlung ist diese Beobachtung aber kein Einzelfall mehr, sondern die Regel in der Therapie des metastasierten Melanoms. Deshalb ist auch das progressionsfreie Überleben grundsätzlich als klinisch relevant anzusehen. Die ADO stimmt zu, dass die klinische Relevanz eines progressionsfreien Überlebens von wenigen Tagen oder Wochen der Diskussion bedarf. Aus Sicht der ADO ist jedoch ein PFS von mehreren Monaten sicher klinisch relevant. Die Diskussion sollte daher nicht um die Validierung als Surrogatparameter geführt werden, sondern auch darum, ab welcher Dauer das PFS als klinisch relevant einzustufen ist.

Vorgeschlagene Änderung:

Einbeziehung des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens als patientenrelevante Endpunkte.

2. Beleglage

(S.4, S.21, S.24, S.27, S.51, S.63)

Bei der Beurteilung der Beleglage hat das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden drei Kategorien entwickelt (2): Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. Diese stellen im Wesentlichen auf die Anzahl der vorhandenen Studien ab. Das Schema wird unabhängig von der Indikation, in welcher das Arzneimittel bewertet wird, angewandt.

Die ADO geht davon aus, dass die konkreten Kategorien sowie deren Definition im klinischen Alltag keine bedeutende Rolle spielen. Der Begriff „Hinweis“ stellt dennoch ein Problem dar. Es

ist angesichts der Eindeutigkeit der Ergebnisse nicht zu erwarten und auch ethisch kaum zu vertreten, dass die eine vergleichbare Population erneut gegenüber Dacarbazin oder einem vergleichbaren Präparat in einer prospektiv-randomisierten Studie untersucht wird.

Aus Sicht der ADO ist der Vorteil von BRAF-Inhibitoren über Dacarbazin durch die BRIM-3 Studie bewiesen. (3) Eine kürzlich publizierte Phase-III Studie zu einem weiteren BRAF-Inhibitor ergab im wesentlichen kongruente Ergebnisse. (4) In der demnächst erscheinenden evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms wird die Therapie mit BRAF-Inhibitoren gemäß der Zulassung mit dem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1b empfohlen. (5)

Konkret heißt es bezüglich der medikamentösen Tumortherapie im Stadium IV: "Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden". Der Standpunkt der interdisziplinären Fachkreise zum Einsatz dieses Arzneimittels beim malignen Melanom ist damit eindeutig.

Die vormalige Erstlinientherapie Dacarbazin ist überall dort, wo BRAF-Inhibitoren zugelassen sind, verdrängt worden. Die Geschwindigkeit, in der die neuen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität des Melanompatienten Einzug gehalten haben, ist ein deutliches Zeichen dafür, dass ihr Einsatz einen echten Fortschritt in der Therapie darstellt.

Dieser klare Standpunkt der Fachgesellschaften und der behandelnden Ärzteschaft wird durch die Begrifflichkeit „Hinweis auf einen Zusatznutzen“, der in der Kommunikation verwendet wird, möglicherweise in Frage gestellt, was im Sinne der Versorgungsnotwendigkeit für die betroffenen Patienten nicht akzeptabel erscheint.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Formulierung "Hinweis auf Zusatznutzen" ist in den einschlägigen Passagen durch "belegter Zusatznutzen" zu ersetzen.

3. Interpretation der Patientenpopulation in der Zulassung.

(S. 36)

der Dossierbewertung zu Vemurafenib interpretiert das IQWiG die Zulassung von Vemurafenib dahingehend, dass die Nicht-Resezierbarkeit auch auf frühere Stadien (als die in den Studien geprüften AJCC Stadien IIIC und IV) übertragbar sei, für die es keine ausreichende Evidenz zum Einsatz von Vemurafenib gebe.

Für den Einsatz außerhalb des nicht-resezierbaren Stadiums IIIC oder Stadiums IV gibt es in der Tat derzeit keine Evidenz. Aus Sicht der ADO ist ein primär therapeutischer Einsatz von Vemurafenib außerhalb dieser Stadien jedoch auch nicht erforderlich, da in den frühen AJCC-Stadien I/II sowie IIIA und IIIB die Resektion Therapie der Wahl ist und bis auf wenige Einzelfälle auch problemlos umsetzbar ist.

Bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom wäre die Vemurafenibtherapie als adjuvante Therapie zu sehen, die von der aktuellen Zulassung nicht abgedeckt ist. Nach Wissen der ADO strebt der Hersteller von Vemurafenib in der Zukunft eine Erweiterung der Zulassung für die adjuvante Therapie bei komplett resezierten Hochrisikostadien an. Zuvor ist allerdings die entsprechende Evidenzgrundlage für den adjuvanten Einsatz von Vemurafenib zu schaffen. Entsprechend enthält die in Kürze zu publizierende S3 Leitlinie zum malignen Melanom auch keinerlei optionale Empfehlung zum Einsatz von Vemurafenib in den AJCC-Stadien I/II sowie IIIA und IIIB. Für Einzelfälle, in denen ein Primärtumor aufgrund der Ausdehnung oder Lokalisation nicht resektabel sein sollte, empfiehlt die Leitlinie die Bestrahlungstherapie.

Vorgeschlagene Änderung:

Entsprechende Passage (unter 2.7.2.4.1) streichen oder inhaltlich lediglich auf eine nicht relevante Unschärfe in der Fachinformation abstellen

4. Nutzen/Risiko Bewertung

(S. 20 f., S.63)

Bei Vemurafenib ist - analog zur Dossierbewertung beispielsweise für Ipilimumab - der Nutzen der Therapie durch eine Aufrechnung mit dem Schaden herabgestuft worden. Dabei stützt sich das IQWiG bei der Beurteilung des Schadens auf einen statistischen Vergleich der Gesamtraten der unerwünschten Wirkungen. Was eine solche Nebenwirkung konkret für den Patienten bedeutet und welche hohe Relevanz sie für den behandelnden Arzt bei der Therapieentscheidung hat, wird nicht näher analysiert und bewertet.

Vielmehr wird die Relevanz über Begriffe aus dem Arzneimittelrecht wie „schwerwiegend“ (§4 Abs. 13 Satz 2 AMG) oder über die Schweregradeinteilungen, die zum Zwecke der Studierendurchführung konzipiert wurden (6), bewertet, ohne dass bei der Definitionserfüllung eine "schwerwiegende" Relevanz für den Patienten gegeben sein muß.

So bleibt im Besonderen unberücksichtigt, dass Nebenwirkungen leicht therapierbar sein können: ein Plattenepithelkarzinom oder Keratoakanthom der Haut beispielsweise kann zumeist

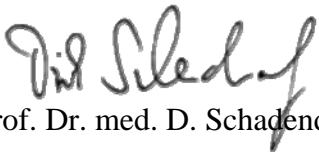
einfach in Lokalanästhesie und ohne gravierende Folgen für den Patienten entfernt werden, ohne überhaupt die Therapie der Grunderkrankung unterbrechen zu müssen. Es sei auch betont, dass für Vemurafenib keine therapiebedingten Todesfälle berichtet wurden.

Dementsprechend sollte aus Sicht der ADO eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht allein dem IQWiG überlassen werden, sondern wesentlich dem G-BA in Zusammenarbeit mit den Fachkreisen zukommen. Dazu ist der Aufbau einer Plattform für den Austausch nachvollziehbarer Verfahren und Maßstäbe für die Risiko-Nutzen-Abwägung in der Onkologie wünschenswert und anzustreben.

Vorgeschlagene Änderung:

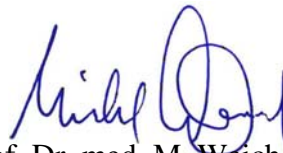
Die entsprechenden Passagen sollten dahingehend geändert werden, dass der zusätzlichen Schaden im Vergleich zum Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht mehr als "erheblich", sondern als "akzeptabel" oder "begrenzt" dargestellt wird

Essen und Kiel im Juli 2012



Prof. Dr. med. D. Schadendorf

1. Vorsitzender



Prof. Dr. med. M. Weichenthal

Beauftragter für DRG und Entgeltfragen

Erarbeitet von Prof. Dr. D. Schadendorf (Universitätsklinikum Essen) und Prof. Dr. M. Weichenthal (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) in Kooperation mit dem übrigen Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sowie Prof. Dr. C. Garbe (Tübingen) und Prof. Dr. A. Hauschild (Kiel)

Literaturverzeichnis

1. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009,45, 228-247
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0. Version vom 23.09.2011. URL:
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
3. P. B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert, J. B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, R. Dummer, C. Garbe, A. Testori, M. Maio, D. Hogg, P. Lorigan, C. Lebbe, T. Jouary, D. Schadendorf, A. Ribas, S. J. O'Day, J. A. Sosman, J. M. Kirkwood, A. M. Eggermont, B. Dreno, K. Nolop, J. Li, B. Nelson, J. Hou, R. J. Lee, K. T. Flaherty and G. A. McArthur, Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *The New England journal of medicine*, 2011, 364, 2507-2516.
4. A. Hauschild, J. J. Grob, L. V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, P. Rutkowski, C. U. Blank, W. H. Miller, Jr., E. Kaempgen, S. Martin-Algarra, B. Karaszewska, C. Mauch, V. Chiarion-Sileni, A. M. Martin, S. Swann, P. Haney, B. Mirakhur, M. E. Guckert, V. Goodman and P. B. Chapman, Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, *Lancet*, 2012.
5. S3-LEITLINIE "DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DES MELANOMS"
Version 2.6 vom 29.06.2012, Konsultationsfassung. URL:
http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/06/s3-ii-melanom_konsultationsfassung_v2-6-_29-06-12.pdf
6. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). URL:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf