

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vemurafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.02.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (BRIM3). Es handelt sich um eine randomisierte offene aktiv kontrollierte Studie. Vemurafenib wurde in Form von Filmtabletten (Dosierung von 2-mal täglich 960 mg) verabreicht, Dacarbazin wurde intravenös (Dosierung 1000 mg / m² Körperoberfläche) in Zyklen von je 3 Wochen gegeben.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig, für alle Endpunkte mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse jedoch als hoch eingestuft.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Somit zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Morbidität

Zur Morbidität wurde in der Studie ausschließlich der Endpunkt Schmerz erhoben. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Schmerzscores unter Behandlung mit Vemurafenib und Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Vemurafenib ist für den Endpunkt Schmerz somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dem vom pU verwendeten Fragebogen FACT-M zeigte sich lediglich für 2 der 5 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar für „physisches Wohlbefinden“ zugunsten und für „emotionales Wohlbefinden“ zum Nachteil von Vemurafenib. Die Bewertung der Relevanz der Effekte (basierend auf den standardisierten Mittelwertsdifferenzen) ergab, dass ein irrelevanter Effekt in beiden Fällen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Wegen der fehlenden Validität des Gesamtscores konnten die Ergebnisse des Gesamtscores nicht herangezogen werden. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten im Vemurafenib-Arm höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein größerer Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds wegen der geringfügigen Effektstärke nicht belegt.

Die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) waren bei den Patienten im Vemurafenib-Arm höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Für diese Endpunkte gibt es deshalb einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, zeigte sich zwischen der Vemurafenib- und Dacarbazin-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein größerer oder geringerer Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt.

Zusammengefasst ergibt sich für den Endpunkt Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweise). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird jeweils für die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls das Ausmaß „erheblich“ erreicht.

Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.