

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. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Vemurafenib erstmalig zum 21.02.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 06.09.2013 aus. Die vorliegende Bewertung erfolgte auf Basis eines neuen Dossiers des pU. Dieses wurde dem IQWiG am 05.09.2013 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 wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

In der Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 (A12-08) ergab sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Der G-BA hat basierend auf der Bewertung vom 13.06.2012 einen auf 1 Jahr befristeten Beschluss getroffen. Mit Fristablauf hat der pU ein neues Dossier eingereicht. Die spezifische Fragestellung für die vorliegende Bewertung ist daher, inwieweit mit dem vorliegenden Dossier neue Daten und Erkenntnisse vorgelegt wurden, und welche Auswirkungen diese auf die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib vom 13.06.2012 haben.

Ergebnisse

Der pU hat neben der bereits in der Bewertung vom 13.06.2012 eingeschlossenen Zulassungsstudie BRIM3 keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in seine Bewertung eingeschlossen. Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit unverändert im Vergleich zur Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012.

Die Studie BRIM3 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in einer ersten Zwischenanalyse nach einem Jahr Studienlaufzeit (im Folgenden als 1. Datenschnitt bezeichnet; 30.12.2010) vorzeitig beendet. Vor diesem Zeitpunkt konnten die Patienten bei Progression auf eine andere Behandlung des Melanoms wechseln, jedoch nicht von Dacarbazin auf Vemurafenib. Nach dem 1. Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazinarms zusätzlich die Möglichkeit eines Cross-overs in den Vemurafenibarm. Für

den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet. Für die Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 hatte der pU die Auswertungen von 2 Folgebeobachtungen übermittelt (2. Datenschnitt zum 31.03.2011 und 3. Datenschnitt zum 03.10.2011).

Neue Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 als neue Erkenntnisse Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. und 5. Datenschnitt (jeweils zum 01.02.2012 und 20.12.2012) und für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Darüber hinaus stellt der pU Subgruppenanalysen auf Basis einer Nachsequenzierung des BRAF-Status von Patienten aus der Studie BRIM3 dar.

Gesamtüberleben und Nebenwirkungen

Aufgrund der Patientenströme im Verlauf der Studie und den dadurch bedingten verstärkten Mischungen der Therapien in den beiden Behandlungsarmen vergrößert sich das Verzerrungspotenzial mit jedem Datenschnitt. Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt stellen somit die am wenigsten verzerrten Analysen dar. Die zusätzlich vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben (4. und 5. Datenschnitt) und Nebenwirkungen (4. Datenschnitt) werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Subgruppenanalysen zum Charakteristikum BRAF-V600-Mutationsstatus

Für die Bewertung vom 13.06.2012 wurden die Subgruppenanalysen für den Faktor BRAF-V600-Mutationsstatus nicht betrachtet, da insgesamt nur ca. ein Drittel der Studienpopulation auf den genauen BRAF-V600-Mutationstyp getestet war. Zudem lag nur von etwa der Hälfte der Patienten, die dabei als „Nicht-BRAF-V600E“ klassifiziert wurden, eine erfolgreiche Bestimmung der somatischen Mutation vor.

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen bleibt der BRAF-Mutationsstatus trotz Nachsequenzierung für 14 Patienten unklar, da keine validen Sequenzierungsergebnisse vorliegen. Der pU ordnet diese Patienten in seinen Subgruppenanalysen jedoch insgesamt in die Gruppe der Patienten mit Nicht-BRAF-V600E ein. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Wären diese Patienten sämtlich BRAF-V600E-positiv, läge der Anteil der vom pU fälschlicherweise als Nicht-BRAF-V600E angenommenen Patienten im Dacarbazinarm über 20 %. Da dies nicht ausgeschlossen werden kann, gehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum BRAF-V600-Mutationsstatus nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin

Über die neuen Erkenntnisse aus der Studie BRIM3 hinaus beschreibt der pU im Dossier einen historischen Vergleich von Überlebensraten unter Dacarbazin aus publizierten Studien mit Überlebensraten unter Dacarbazin in der Studie BRIM3. Die Ergebnisse dieses Vergleichs

setzt er anschließend in Beziehung zu Überlebensraten unter Vemurafenib aus der Studie BRIM3. Dieser Vergleich kann letztlich nichts Neues zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin beitragen, da für Vemurafenib keine neuen über die Ergebnisse der Studie BRIM3 hinausgehenden Daten präsentiert werden. Das Ergebnis kann vielmehr dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten der BRIM3-Studie offenbar eine bessere Prognose hatten, als die Patienten der älteren Studien. Ein solcher Umstand macht einen historischen Vergleich im Prinzip obsolet und ist somit zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 keine neuen verwertbaren Daten vor. Die vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012.

Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ergibt sich daher unverändert ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin).

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