

Arbeitsgruppe off-label-use

Abschlussbericht (Prüfbericht)

Datum: 4.9.2011 rev. 22.07.2012 / 12.09.2012

1.a Wirkstoff (INN)	Peginterferon alfa-2b (pegyliertes Interferon alfa-2b)
1.b Zugelassene Arzneimittel Handelsnamen der in der Schweiz mit diesem Wirkstoff zugelassenen Arzneimittel (ohne Berücksichtigung der Indikation)	Cylatron®: Zugelassen (<i>nicht in SL</i>) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Melanom in Stadium III, nachgewiesen durch mikroskopische, nicht-palpable Lymphknotenbeteiligung. Bisher liegt nur eine Erfahrung von 2–3 Jahren vor.
2. überprüfte Indikation	Adjuvante Therapie beim malignen Melanom Stadium III
3. Medizinische Beurteilung	
3.1 In CH für die Indikation zugelassene Arzneimittel (Alternativen)	<i>Nicht pegyliertes</i> Interferon alfa-2b (Intron A®) als adjuvante Therapie des malignen Melanoms mit hohem Rezidivrisiko (Breslow-Index >4 mm und/oder positive Lymphknoten): Hochdosiert bis 20 Mio.IE/m ² während vier Wochen, dann in reduzierter Dosierung während 48 Wochen. Therapiedauer gesamt 1 Jahr.
3.2. Von PDQ (Physician Data Query, NCI), ESMO , BCCA , ASCO oder anderen Guidelines erwähnte Therapien: a) Standard b) andere	PDQ: a) Hochdosiertes oder pegyliertes Interferon Alpha-2b nach kompletter chirurgischer Resektion mit einem hohen Rezidivrisiko. Eine gepoolte Analyse der beiden Studien mit hochdosiertem Interferon zeige zwar eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens aber keinen signifikanten Überlebensvorteil. Nieder dosiertes Interferon sei ohne Einfluss auf OS oder RFS b) Pegyliertes Interferon wurde gestützt auf die EORTC-18991 Studie zugelassen, weil das rezidivfreie Überleben von 25.5 Monate auf 34.8 Monate anstieg, ohne dass das Überleben verlängert wurde. NCCN: a) Interferon Alfa-2b entweder hochdosiert oder als pegyliertes Interferon über 5 Jahre sowohl bei Mikro- wie auch bei Makrometastasen. ESMO: "Pegylated Interferon can be recommended" für eine Subgruppe von Patienten mit geringem Tumolvolumen (Lymphknoten nur mikroskopisch befallen) und bei guter Verträglichkeit. "However, high-dose interferon a2b is an approved indication for this therapeutic situation". BCCA: Hochdosiertes nicht-pegyliertes Interferon (nur nach vollständiger regionaler Lymphadenektomie, wenn kein Tumorgewebe mehr vorhanden ist). <i>Kommentar:</i> Die Rolle des hochdosierten, nicht-pegylierten Interfe-

Geschäftsstelle:

	rons wurde ausführlich studiert. Eine Meta-Analyse von individuellen Daten von 13 Studien in verschiedenen Dosen und Verabreichungsformen zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3% (95% Vertrauensintervall 1-6% nach 5 Jahren). Der Überlebensvorteil korrelierte mit der Dosis oder der Verabreichungsform, dem Stadium, dem Sitz des Primärtumors, Alter oder Geschlecht. (Wheatley et al, Proc ASCO 2007). Hochdosierte Therapie wurde in British Columbia nach der Studie von Kirkwood JM, JCO 1996; 14:7-17) eingeführt, die einen Überlebensvorteil zeigte. In späteren Analysen war dieser Überlebensvorteil nicht mehr signifikant. Studien mit nieder dosiertem Interferon zeigten nicht generell einen Überlebensvorteil. ASCO: Keine Guidelines ONKOPEDIA: Zur Zeit keine Empfehlung für Melanome
3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation a) EMA	EMA: Nicht zugelassen für Melanome.
3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation b) FDA	FDA: Seit 29. März 2011 unter dem Markennamen Sylatron ^{١١} zugelassen für die Behandlung von Patienten mit einem Malignen Melanom mit mikro- oder starkem Lymphknotenbefalle innerhalb von 84 Tagen nach definitiver chirurgischer Resektion und einer Kompletten Lymphadenektomie. Der Entscheid basiert auf der oben erwähnten EORTC 18991 Studie. (Bericht Available online)
3.4. Für den Entscheid der Arbeitsgruppe relevante Studien	Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. The Lancet, 372; July 12, 2008. Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in Melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. Eur J Cancer 2012; 48:218–225. In dieser posthoc Analyse der zwei EORTC Trials: Interferon alfa 2b gegen Placebo bei Patienten mit Stadium IIb – III (EORTC 18952) und pegyliertes Interferon gegen Placebo Stadien III (EORTC 18991) wird der prädiktive Wert der Ulceration auf die Wirksamkeit von Interferon/PegInterferon bezüglich rückfallfreiem Überleben, Fernmetastasen und Gesamtüberleben in der gesamten Studienpopulation und in Subgruppen (stratifiziert nach Stadien (IIb – III- N1 (mik. Metastasen)) gegen III- N2 (Makrometastasen) verglichen. Diese Analyse mischt Interferon- und PegInterferon- Daten. In der Gesamtpopulation gibt keinen Unterschied im OS (mehr) vergl. Kirkwood JM, JCO 1996; 14:7-17. Hingegen gibt es nun einen Überlebensvorteil in der vorher stratifizierten Gruppe mit Ulceration. Da dieser Faktor aber nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert war, eignen sich die Resultate der Metaanalyse lediglich zum Generieren von Hypothesen. In der Studie EORTC 18081 wird diese Hypothese nun prospektiv geprüft. Führte Interferon (hochdosiert oder pegyliert beim exulcerierten Melanom +/- Mikrometastasen) tatsächlich zu einer Lebensverlängerung, könnte die Indikation der hochdosierten Interferontherapie auf diese Gruppe begrenzt werden. Zur Zeit kann

	aber aus der Metaanalyse keine Begründung für die Übernahme der Kosten von Pegintron abgeleitet werden. Dass in der Gesamtpopulation in dieser Studie auch für hochdosiertes Interferon kein OS Benefit mehr gefunden wurde, heisst nicht, dass es ihn nicht gibt. Er konnte auch 2007 nur in einer Metaanalyse von 13 Studien nachgewiesen werden (siehe oben) und ist, wenn vorhanden, sehr gering.
3.5. Medizinische Beurteilung/Kommentar	In allen Studien führt <i>pegyliertes</i> Interferon in der adjuvanten Behandlung lediglich zu einem längeren progressionsfreien Überleben, die Hochdosistherapie mit <i>nicht-pegyliertem</i> Interferon a2b in der Metaanalyse von Wheatley et al (Proc ASCO 2007) möglicherweise zu einem Vorteil im Gesamtüberleben. Die Metaanalyse von Egmont (Eur J Cancer 2012) mit einem Überlebensvorteil für Patienten mit einem exulcerierten Melanom hilft Hypothesen generieren, schafft aber keine zusätzliche Evidenz. Der Nutzen (längeres PFÜ) von pegyliertem Interferon wurde in der EORTC 18991 Studie gezeigt für Patienten mit geringem Tumorbefall der Lymphknoten und R0-Resektion. EORTC 18991 zeigt aber nicht, dass pegyliertes Interferon der hochdosierten einjährigen Therapie gleichwertig sei oder nicht-pegyliertes ersetzen könnte.
4. Ökonomische Beurteilung und Fazit	
4.1 Medikamentenkosten (Publikumspreis des kostengünstigsten Präparates)	Medikamentenkosten gemäss Originalpublikation (Therapiedauer: 8 Wochen plus 5 Jahre, insgesamt 260 Wochen) total: Fr. 184'985.- Umgerechnet auf 1 Jahr (52 Wochen) entspricht das Fr. 36'997.-. Mit der einjährigen Therapie mit nicht pegyliertem Interferon kommt es nach 5 Jahren zu einer Verbesserung des Überlebens um 3%. Somit müssen 33 Patienten behandelt werden und die Jahreskosten von 37 200 Franken müssten mit 33 multipliziert werden, um dann auf die Jahre, die diese 3 % länger leben, verteilt zu werden. Mit der neuen Therapie, die fünf Jahre dauert, würden diese Kosten verfünffacht und, bei gleichem Erfolg (3% mehr, die nach 5 Jahre überleben ebenfalls auf diese zusätzlichen Lebensjahre umgelegt werden. Geht man davon aus, dass die beiden Kollektive gleich sind, würden sich die Kosten für das pegylierte Interferon verfünffachen. Beim pegylierten Interferon ist dieser Effekt bis jetzt aber nicht nachweisbar. Deshalb kommen zur fehlenden Verlängerung des Überlebens noch die fünf Mal höheren Kosten.
5. Fazit 5.1 Medizinisch (rot ¹ /grün ²)	Rot: Pegyliertes Interferon bringt beim Melanom in der adjuvanten Therapie gemäss EORTC 18991 keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, ist nebenwirkungsreich und ein mehrfaches teurer als die zugelassene, wahrscheinlich besser wirksame Therapie mit nicht-pegyliertem, hochdosiertem Interferon alfa-2b.
5. Fazit 5.2 Ökonomisch (rot ³ /gelb ⁴ /grün ⁵)	Entfällt
6. Bemerkungen	Die Kosten der zugelassenen Alternative (Intron A) belaufen sich auf 37'231.20 Franken .

-
- 1 Nutzen nicht erwiesen
 - 2 Nutzen erwiesen
 - 3 Wirkstoffkosten > CHF 8'000.-/Monat. In der Regel keine Kostenübernahme durch den Versicherer
 - 4 Wirkstoffkosten CHF 1'000.- bis 8'000.-/Monat. In der Regel Kostengutsprache für Behandlung bis zum Zeitpunkt der Reevaluation durch den behandelnden Onkologen.
 - 5 Wirkstoffkosten < CHF 1'000.- /Monat. In der Regel Kostengutsprache ohne weitere Formalitäten.

Geschäftsstelle: