

IQWiG-Berichte – Nr. 133

**Vemurafenib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-08
Version: 1.0
Stand: 13.06.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.02.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-08

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Tüting, Dermatologische Klinik des Universitätsklinikums Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Anne Catharina Brockhaus
- Miriam Höffken
- Michaela Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Frank Sandmann
- Sibylle Sturtz
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Vemurafenib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Vemurafenib, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	28
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	28
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	33
2.7.2.3.2 Studienpool	34
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	36
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	37

2.7.2.4.3	Ergebnisse	38
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	50
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	50
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	50
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	51
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	52
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	52
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	52
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	52
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	53
3	Kosten der Therapie	54
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	54
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	54
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	54
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	58
3.2.1	Behandlungsdauer	58
3.2.2	Verbrauch	59
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60
3.2.6	Versorgungsanteile	60
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	62
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	62
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	62
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	63
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
6	Literatur	68
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	16
Tabelle 9: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3).....	18
Tabelle 10: Ergebnisse Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3)..	19
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3).....	20
Tabelle 12: Vemurafenib vs. Dacarbazin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .	25
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin	27
Tabelle 14: Interaktionstest nach Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben (1. Datenschnitt, Gegenüberstellung der Ergebnisse des pU und des Instituts).....	47
Tabelle 15: Interaktionstests nach Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben: 1. bis 3. Datenschnitt.....	48
Tabelle 16: Subgruppen Gesamtüberleben nach Alter – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin: Studie BRIM3	49
Tabelle 17: Interaktionstest nach Subgruppen für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und spezifische Ereignisse	49
Tabelle 18: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach American Joint Committee on Cancer-Stadien (Jahre 1998 bis 2007; Reproduktion des Instituts von Seite 25, Modul 3)	55
Tabelle 19: Zusammenfassung Vemurafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	63
Tabelle 20: Anzahl der GVK-Patienten in der Zielpopulation.....	64
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin – 1. Datenschnitt (30.12.2010), Datenquelle: Studienbericht.....	43
Abbildung 2: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin – 2. Datenschnitt (31.03.2011), Patienten mit Cross-over zu Vemurafenib zensiert. Datenquelle: Tag-150-Bericht	44
Abbildung 3: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin – 3. Datenschnitt (03.10.2011), Patienten mit Cross-over zu Vemurafenib zensiert. Datenquelle: EPAR	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DDD	Defined Daily Doses
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NCI	National Cancer Institute (Einrichtung des National Institute of Health, USA)
PT	MedDRA – Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SE	Standard Error
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS-Schmerz	Visuelle Analogskala zur Erfassung von Schmerz

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 (RTCs) eingegangen.

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Die Fragestellung des vorliegenden Berichts entspricht der Fragestellung des pU.

Abweichend vom Vorgehen des Instituts führt der pU im Dossier zusätzlich eine untergeordnete Fragestellung an. Diese ergab sich seitens des pU im Verlauf der Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie und verfolgte das Ziel, die Unsicherheit dieser Studie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben zu reduzieren. Der pU nahm zur Beantwortung dieser Frage keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps vor. Diesem Vorgehen schließt sich das Institut nicht an.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 15.12.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Vemurafenib (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Vemurafenib (letzte Suche 15.12.2011, Recherchen des pU).
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Vemurafenib in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 15.03.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool entsprach dem des pU.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 2 aufgeführte Zulassungsstudie Studie BRIM3 eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BRIM3 (NO25026)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Vemurafenib stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

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 Dacarbazin-Arms zusätzlich die Möglichkeit eines Crossovers in den Vemurafenib-Arm. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet. Die Auswertungen der Folgebeobachtung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als 2. Datenschnitt (31.03.2011) und 3. Datenschnitt (03.10.2011) bezeichnet.

Für die vorliegende Bewertung zieht das Institut für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der 3 Datenschnitte heran. Zum 1. Datenschnitt ist die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Wechsel der Patienten von den zugeteilten Studienmedikationen zu einer anderen Behandlung des Melanoms am geringsten. Das Hazard Ratio dieses Zeitpunkts bildet daher den Effekt von Vemurafenib am unverzerrtesten ab. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. So waren beim 1. Datenschnitt zum 6-Monatszeitpunkt nur noch 119 Patienten unter Beobachtung. Um gesichertere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der 2. und 3. Datenschnitt betrachtet. Allerdings war zu diesen Zeitpunkten der Anteil der Patienten mit einem Therapiewechsel auf andere Behandlungen des Melanoms im Vergleich zum 1. Datenschnitt noch gestiegen. Diese erfolgten aufgrund von

Krankheitsprogressionen und waren im Dacarbazin-Arm vergleichsweise höher. Zudem ergaben sich weitere Therapiewechsel durch die Crossover-Möglichkeit für die Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm. Dies führte im Verlauf der 3 Datenschnitte insgesamt zu einer höheren Anzahl von Therapiewechseln im Dacarbazin-Arm als im Vemurafenib-Arm. Der Einfluss der Therapiewechsel wird aber als konservativ eingeschätzt, weil dies eher zu einer Unterschätzung des Effekts von Vemurafenib führt. Für den 2. und 3. Datenschnitt präsentiert der pU im Dossier Ergebnisse jeweils mit und ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind. Das Institut schließt sowohl die zensierten wie die unzensierten Ergebnisse in seine Betrachtung ein.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU weitgehend überein. Der pU stuft die Ergebnisse des 1. Datenschnitts als validen Schätzer des Behandlungseffektes von Vemurafenib ein. Die Ergebnisse des 2. und 3. Datenschnitts zum medianen Gesamtüberleben (mit und ohne Zensierung) bezeichnet der pU als eine vorsichtige Annäherung an die tatsächlichen Werte (siehe Abschnitt 2.7.2.1 der vorliegenden Bewertung). In seinen Ausführungen zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezieht der pU jedoch lediglich den 1. und 3. Datenschnitt ein.

Der pU legt im Dossier zusätzlich Daten aus der einarmigen Phase-II Studie BRIM2 (NP22657) vor. Diese zieht der pU heran, um zu untersuchen, ob die Ergebnisse dieser Studie die Unsicherheit der Schätzung des medianen Überlebens für Vemurafenib aus der Studie BRIM3 minimieren können. Diese Studie wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da sie aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht geeignet ist, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) zu bewerten.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossene Studie benannt hat sowie weitere Datenquellen, die das Institut genutzt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Die Studie BRIM3 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit 2 Behandlungsarmen. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch gesicherten, metastasierten Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation. Die Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien der Studie nicht mit systemischen Krebsmedikamenten zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorbehandelt sein.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Vemurafenib (337 Patienten) oder Dacarbazin (338 Patienten) zugeteilt. Die Studienbehandlungen wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [3-5]. Vemurafenib wurde in einer Dosierung von zweimal täglich 960 mg in Form von Filmpillen verabreicht. Die Behandlung mit Dacarbazin bestand aus der intravenösen Gabe von Dacarbazin in einer Dosierung von 1000 mg / m² Körperoberfläche in Zyklen von je 3 Wochen.

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitmedikationen erhalten. Die Begleitmedikation war lediglich bezüglich weiterer Therapien zur Behandlung des Melanoms eingeschränkt.

Als relevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Relevante sekundäre Endpunkte waren Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Für die Charakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, AJCC-Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung [6], Lactatdehydrogenase- (LDH-) Status, Anzahl der Metastasen und Zeit seit der Diagnose zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt und die metastasierte Erkrankung war im Median seit 3 Monaten diagnostiziert. Etwa 44 % der Patienten waren Frauen. In die Studie waren überwiegend Patienten mit dem Tumorstadium IV (Metastasierungsstadien M1a bis M1c) eingeschlossen (95 %). Bei etwa 65 % der eingeschlossenen Patienten war die Erkrankung im am weitesten fortgeschrittenen Metastasierungsstadium M1c, bei weiteren 19 % im Stadium M1b. Der LDH-Wert war bei 42 % der Studienpopulation erhöht. Der Anteil der Therapieabbrecher war im Dacarbazin-Arm nahezu doppelt so hoch wie im Vemurafenib-Arm. Der am häufigsten genannte Grund für den Therapieabbruch war Progression der Erkrankung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Anzahl randomisierter Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BRIM3	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib (N = 337) Dacarbazin (N = 338)	Behandlung geplant bis Tod, Abbruch oder Toxizität Interimsanalyse geplant nach Erreichen von 50 % der erwarteten Ereignisse ^b (98 von 196 Todesfällen) (Datenauswertung zum 31.12.2010) Geplante Nachbeobachtung: bis Tod oder Abbruch weitere Datenauswertungen zum 31.03.2011 und 03.10.2011	104 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Israel, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, Schweiz, Großbritannien, USA 1/2010 – 12/2010 (Einschluss erster Patient bis klinischer Cut-off)	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Analyse war ursprünglich als Interimsanalyse geplant, und wurde wegen Wirksamkeit von Vemurafenib als Hauptanalyse durchgeführt.</p> <p>BRAF: Gen „Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B“, N: Anzahl randomisierter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Intervention	Kontrolle	Begleittherapie
BRIM3	4 Filmtabletten (entspricht 960 mg) je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1920 mg)	1000 mg/m ² Körperoberfläche als 60-minütige Infusion alle drei Wochen	Begleittherapien waren mit Ausnahme von anderen Krebstherapien zulässig. Ausdrücklich erlaubt war darüber hinaus örtlich begrenzte Radiotherapie zur palliativen Behandlung von Schmerzen durch bereits bestehende Knochenmetastasen.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	ECOG Status		Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung			Anzahl Metastasen		LDH- Spiegel zu Studienbe- ginn erhöht n (%)	Zeit seit Diagnose [Monate] Median (Min -Max)	Therapie abbrucher ^{a,b} (Cut-off 30.12.2010) n (%)	
				n (%)		n (%)			n (%)					
				0	1	nicht resezier- bares Stadium IIC	M1a	M1b	M1c	< 3				≥ 3
BRIM3														
Vemurafenib	337	55 (14)	41 / 59	229 (68)	108 (32)	20 (6)	34 (10)	62 (18)	221 (66)	185 (56)	145 (44)	142 (42)	3,0 (0–109)	113 (33,6)
Dacarbazin	338	53 (14)	46 / 54	230 (68)	108 (32)	13 (4)	40 (12)	65 (19)	220 (65)	181 (55)	149 (45)	142 (42)	3,0 (0–184)	206 (71,3)
<p>a: Angabe ohne Patienten, die vor der ersten Behandlung die Studie abgebrochen haben. Die Prozentzahlen basieren auf allen Patienten, die eine Behandlung erhalten haben (336 Patienten im Vemurafenib-Arm bzw. 289 Patienten im Dacarbazin-Arm).</p> <p>b: Als häufigster Abbruchgrund wurde die Progression der Erkrankung genannt (Vemurafenib 26 %, Dacarbazin 58 % der Patienten, jeweils bezogen auf die Anzahl der Patienten, die eine Behandlung erhielten). Als weitere Gründe wurden Tod, Nebenwirkungen, Ablehnung der Behandlung, Zurücknahme der Einwilligungserklärung und Protokollverletzung berichtet.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Laktatdehydrogenase, Max: Maximum, Min: Minimum, MW: Mittelwert, m: männlich, n: Anzahl Patienten in der Kategorie, N: Anzahl randomisierter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich</p>														

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6: zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieses wurde für die Studie BRIM3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BRIM3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Schmerz, erhoben mittels VAS-Schmerz)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst mittels FACT-M-Fragebogen)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - Raten häufiger unerwünschter Ereignisse

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab.

Die Abweichung besteht insofern, als der pU im Dossier zusätzlich das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen als Endpunkte nennt. Den Angaben im Dossier ist

jedoch zu entnehmen, dass der pU die Ergebnisse beider Endpunkte nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib einbezieht.

Eine Erläuterung der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerz	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Häufige unerwünschte Ereignisse ^a
BRIM3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Betrachtet wurden einzelne Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“</p> <p>CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class</p>								

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Endpunkte									
	Studienebene	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerz	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Häufige unerwünschte Ereignisse ^a	
BRIM3	niedrig	hoch ^b	hoch ^{b,c,d,e}	hoch ^{b,c,e,f}	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	

a: Betrachtet wurde das Verzerrungspotenzial einzelner Systemorganklassen (SOCs kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“

b: Aufgrund des Anteils von Patienten in der Analyse, die nach vorzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Behandlung des Melanoms erhielten, bei offenem Studiendesign (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

c: Subjektiver Endpunkt in einer offenen Studie.

d: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 10 % mit Ausnahme der Subskalen „physisches Wohlbefinden und soziales Wohlbefinden“.

e: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 5 Prozentpunkte.

f: Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 10 %.

CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird entgegen der Einschätzung des pU für alle 3 Datenschnitte als hoch eingestuft. Die Sichtung der Studiendaten zeigt, dass der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Progression die Studientherapie beendeten und eine andere Behandlung des Melanoms erhielten, im Dacarbazin-Arm relevant höher war als im Vemurafenib-Arm. Diese Patienten sind in die Auswertung des Gesamtüberlebens eingegangen. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen anderen Behandlungen des Melanoms eine Überschätzung des Effekts von Vemurafenib unwahrscheinlich erscheint (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz wird als hoch eingeschätzt, da es sich um subjektive Endpunkte bei offenem

Studiendesign handelt. Zudem schließt die Auswertung der Daten nur die Patienten ein, für die ein Wert zu Studienbeginn und unter Behandlung erhoben wurde. Der Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Anteils der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung war dabei größer als 5 Prozentpunkte. In den FACT-M-Subskalen (mit Ausnahme der Subskala physisches Wohlbefinden) sowie für den Endpunkt Schmerz wurden insgesamt mehr als 10 % Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt. Die Einstufung beider Endpunkte als potenziell hoch verzerrt stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte UEs, UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende UEs, UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie häufige UEs wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht der Bewertung des pU, der zwar keine Bewertung auf Endpunktniveau, aber zu Nebenwirkungen insgesamt vornahm.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen des Instituts ergänzt.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3)

Endpunkt Datum des Datenschnitts	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
	N	KM [95 %-KI] [Monate]	N	KM [95 %-KI] [Monate]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben – 1. Datenschnitt						
30.12.2010 ohne Zensierung der Therapiewechslers ^a	336 ^b	9,23 [8,05; nicht erreicht]	336 ^b	7,75 [6,28; 10,28]	0,37 [0,26; 0,55]	< 0,001
Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt						
31.03.2011 ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten ^c	337	nicht erreicht [9,59; nicht erreicht]	338	8,80 [7,33; 10,28]	0,47 [0,35; 0,62]	< 0,001
31.03.2011 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ^c	337	nicht erreicht [9,59; nicht erreicht]	338	7,89 [7,26; 9,63]	0,44 [0,33; 0,59]	< 0,001
Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt						
03.10.2011 ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten ^c	337	13,2 [12; 15]	338	9,9 [9,1; 12,2]	0,67 [0,54; 0,84]	< 0,001
03.10.2011 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ^c	337	13,2 [12; 15]	338	9,6 [7,9; 11,8]	0,62 [0,49; 0,77]	< 0,001
a: Wechsel zu einer alternativen Behandlung des Melanoms wegen Krankheitsprogression war bereits vor dem 1. Datenschnitt möglich. Gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen wurde auf eine Sensitivitätsanalyse mit Zensierung der Therapiewechslers wegen ausreichender Robustheit der Resultate verzichtet.						
b: Für den 1. Datenschnitt am 30.12.2010 wurden 336 Patienten in beiden Behandlungsarmen ausgewertet, die mindestens 2 Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden. Für die folgenden Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt.						
c: Der Wechsel der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm („cross-over“) war nach dem 1. Datenschnitt erlaubt.						
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens, N: Anzahl randomisierter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus						

Tabelle 10: Ergebnisse Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3)

Endpunkt Instrument Subskala	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
	Score zum Studienbeginn		Score zum Studienbeginn		Gruppenunterschied Effekt ^a [SE]	p-Wert
	N	MW (SE)	N	MW (SE)		
Morbidität						
VAS-Schmerz ^b	319	2,2 (0,1)	264	2,4 (0,2)	-0,39 (0,33) ^c	0,235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-M ^d						
Physisches Wohlbefinden	327	22,1 (0,32)	285	21,8 (0,37)	2,32 (0,80) ^e	0,004
Emotionales Wohlbefinden	319	17,1 (0,24)	277	15,3 (0,30)	-1,38 (0,48) ^e	0,004
Funktionales Wohlbefinden	320	17,3 (0,35)	278	16,7 (0,41)	0,57 (0,68) ^e	0,403
Soziales Wohlbefinden	325	22,9 (0,29)	283	22,8 (0,25)	0,07 (0,59) ^e	0,906
Melanomsymptome, additional concerns	325	51,1 (0,49)	282	50,4 (0,56)	1,56 (1,08) ^e	0,148
<p>a: Die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn wurden mittels einer Analyse von wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) mit den Faktoren „Behandlung“, „Visite“ und die „Behandlung / Visite“-Interaktion für die VAS-Schmerz und für alle FACT-M-Subskalen verglichen. Da im Dacarbazin-Arm nach dem 6. Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) zur Bewertung zur Verfügung standen, enthielt das Modell nur die Bewertungen bis Zyklus 6. Die Auswertungen mit wiederholten Messungen beruhen auf anderen Patientenzahlen (insgesamt 558 Patienten für FACT-M und 553 für VAS-Schmerz in beiden Gruppen) als die nach 6 Zyklen beobachteten Fälle.</p> <p>b: Die Skala war eingeteilt in 10 Stufen von 0 (kein Schmerz) bis 10 (größtmöglicher Schmerz).</p> <p>c: Gruppenunterschied der VAS-Schmerz-Scores für die Behandlungsdauer von Studienbeginn bis Zyklus 6.</p> <p>d: Eine positive Änderung bedeutet Verbesserung. Positive Effekte bedeuten eine bessere Lebensqualität für die Vemurafenib-Gruppe im Vergleich mit der Dacarbazin-Gruppe, negative Effekte eine schlechtere Lebensqualität für die Vemurafenib-Gruppe im Vergleich mit der Dacarbazin-Gruppe.</p> <p>e: Gruppenunterschied der Änderungen über die Behandlungsdauer von Studienbeginn bis Zyklus 6.</p>						
FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, MW: Mittelwert, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus						

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3)

Endpunkt Systemorganklasse (SOC) ^a Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^b	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UEs	336	326 (97)	282	253 (90)	1,08 [1,00; 1,13]	< 0,001
CTCAE-Grad \geq 3	336	168 (50)	282	86 (30)	1,64 [1,33; 2,01]	< 0,001
SUEs	336	110 (33)	282	45 (16)	2,05 [1,51; 2,79]	< 0,001
UEs, die zum Therapieabbruch führten	336	19 (6)	282	12 (4)	1,33 [0,66; 2,69]	0,446
Häufige UEs						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	336	213 (63)	282	182 (65)	0,98 [0,87; 1,11]	0,783
Übelkeit	336	101 (30)	282	115 (41)		
Diarrhö	336	84 (25)	282	34 (12)		
Erbrechen	336	50 (15)	282	67 (24)		
Obstipation	336	32 (10)	282	65 (23)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	336	302 (90)	282	53 (19)	4,78 [3,74; 6,11]	< 0,001
Ausschlag	336	121 (36)	282	3 (1)		
Alopezie	336	117 (35)	282	6 (2)		
Lichtempfindlichkeits- reaktionen	336	101 (30)	282	10 (4)		
Pruritus	336	74 (22)	282	4 (1)		
Hyperkeratose	336	67 (20)	282	0 (0)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	336	225 (67)	282	67 (24)	2,82 [2,26; 3,52]	< 0,001
Arthralgie	336	165 (49)	282	9 (3)		
Erkrankungen des Nervensystems	336	152 (45)	282	67 (24)	1,90 [1,50; 2,42]	< 0,001
Kopfschmerzen	336	72 (21)	282	26 (9)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	336	144 (43)	282	25 (9)	4,83 [3,26; 7,17]	< 0,001
Hautpapillome	336	62 (18)	282	0 (0)		
Kutanes Plattenepithelkarzinom	336	40 (12)	282	1 (< 1)		
Keratoakanthom	336	27 (8)	282	0 (0)		
Seborrhoische Keratose	336	24 (7)	282	3 (1)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	336	74 (22)	282	33 (12)	1,88 [1,29; 2,75]	< 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (Studie BRIM3) (Fortsetzung)

Endpunkt Systemorganklasse (SOC) ^a Bevorzugte Bezeichnung (PT) ^b	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95% KI] ^c	p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	336	32 (10)	282	51 (18)	0,53 [0,35; 0,80]	0,002
Neutropenie	336	2 (< 1)	282	32 (11)		
Anämie	336	17 (5)	282	15 (5)		
Thrombozytopenie	336	4 (1)	282	14 (5)		

a: Nach MedDRA-Kodierung.
b: Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 20 % der Patienten in einer Gruppe auftraten. Bei den SOC's „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurden alle PTs mit Häufigkeit ≥ 5 % dargestellt.
c: Berechnung des Instituts.
d: Berechnung des Instituts, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Safety Population, PT: MedDRA Preferred Term, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SOC: MedDRA System Organ Class, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Für die Bewertung von Vemurafenib liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Studie nicht erfüllt. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise abgeleitet werden, sofern nicht sonstige Aspekte die Aussagesicherheit weiter abschwächen.

Gesamtüberleben

Über die gesamte Beobachtungsdauer (in allen 3 Datenschnitten) ergab die Behandlung mit Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Somit ergibt sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Dies entspricht der Bewertung des pU.

Morbidität

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachten Beschwerden oder Komplikationen) wurde in der Studie ausschließlich der Endpunkt Schmerz erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand des Scores auf einer visuellen Analogskala. 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. Dies entspricht der Bewertung des pU.

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. Dies entspricht der Bewertung des pU.

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 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.

Der Anteil der Patienten mit Ereignissen aus den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ war im Vemurafenib-Arm jeweils höher als im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in allen Fällen statistisch signifikant. Der Anteil der Patienten mit Ereignissen aus der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ war unter Dacarbazin höher als unter Vemurafenib. Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant. „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten insgesamt in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf, wobei Übelkeit, Erbrechen und Obstipation unter Dacarbazin und Diarrhö unter Vemurafenib häufiger war.

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

Der pU stellt die Ergebnisse zu den verschiedenen Operationalisierungen des Komplexes Nebenwirkungen dar, ohne explizit eine zusammenfassende Aussage zu diesem Komplex zu treffen. Der pU schätzt die unerwünschten Ereignisse insgesamt als tolerabel und gut therapierbar ein.

Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Schmerz), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf der Ebene der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, betrachtet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU für alle 3 Datenschnitte Subgruppenanalysen zu den Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH), geografische Region, BRAF-Mutations-Status, Rasse und Vorliegen von Hirnmetastasen vor. Die 3 letztgenannten Faktoren werden nicht weiter betrachtet, da insgesamt nur ca. ein Drittel der Studienpopulation auf den genauen BRAF-V600-Mutationstyp getestet wurde und mehr als 99 % der eingeschlossenen Patienten Weiße waren bzw. keine Hirnmetastasen aufwiesen.

Für den 1. Datenschnitt traten keine Interaktionen zwischen den untersuchten Faktoren und dem Behandlungseffekt auf, für den 2. und 3. Datenschnitt zeigte der Heterogenitätstest vereinzelt p-Werte, die auf Interaktionen hinweisen. Da die Interaktionen nicht konsistent in allen Datenschnitten auftreten und auch im Fall einer Interaktion in den einzelnen Subgruppen ausgeprägte Effekte bezüglich des Gesamtüberlebens beobachtet wurden, macht das Institut keine getrennten Aussagen für Subgruppen (für Details siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung). Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben werden daher an dieser Stelle nicht gesondert dargestellt.

Für die Endpunkte Morbidität (Schmerz) und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU keine Subgruppenanalysen vor.

Zur Beschreibung der Nebenwirkungen stehen für unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (jeweils gesamt und Übersicht nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung) Subgruppendaten für die Faktoren Alter, Geschlecht und BRAF-Mutationsstatus zur Verfügung. Die vom Institut auf Basis der vorliegenden Daten gerechneten Interaktionstests zeigten auf der Ebene der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse keine Interaktionen zwischen den Faktoren Alter und Geschlecht und dem Behandlungseffekt. Der BRAF-V600-Mutationsstatus wird vom Institut nicht weiter betrachtet, da insgesamt nur ca. ein Drittel der Studienpopulation auf den genauen BRAF-V600-Mutationstyp getestet wurde und nur von etwa der Hälfte der Patienten, die dabei als „non-BRAF-V600E“ klassifiziert wurden, eine erfolgreiche Sequenzierung der somatischen

Mutation vorlag. Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Nebenwirkungen werden daher an dieser Stelle nicht gesondert dargestellt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Vemurafenib auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Vemurafenib einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben. Dem stehen Hinweise auf einen größeren Schaden gegenüber.

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens der in Abschnitt 2.4 dargestellten Datenlage auf Ebene der einzelnen Endpunkte ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Vemurafenib vs. Dacarbazin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a , Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Vemurafenib vs. Dacarbazin p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben	<p>1. Datenschnitt (30.12.2010) HR: 0,37 [0,26; 0,55] Median 9,23 vs. 7,75 Monate</p> <p>2. Datenschnitt (31.03.2011) ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten^b: HR: 0,47 [0,35; 0,62] Median: nicht erreicht vs. 8,80 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten^b: HR: 0,44 [0,33; 0,59] Median: nicht erreicht vs. 7,89</p> <p>3. Datenschnitt (03.10.2011) ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten^b: HR: 0,67 [0,54; 0,84] Median: 13,2 vs. 9,9 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten^b: HR: 0,62 [0,49; 0,77] Median: 13,2 vs. 9,6</p> <p>p-Wert (für alle Datenschnitte) < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie Überlebensdauer KI₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</p>
Morbidität		
VAS-Schmerz	keine statistisch signifikanten Unterschiede	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-M	statistisch signifikante Unterschiede in 2 von 5 Subskalen („physisches Wohlbefinden“ und „emotionales Wohlbefinden“); Effektgröße nicht sicher oberhalb einer Irrelevanzschwelle; kein Gesamtscore verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Vemurafenib vs. Dacarbazin – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] ^a , Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Vemurafenib vs. Dacarbazin p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Nebenwirkungen		
UEs	RR ^c : 1,08 [1,04; 1,13] 97 % vs. 90 % RR ^d 0,92 [0,89; 0,97] p-Wert < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o ≥ 0,90 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^e
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	RR ^c : 1,64 [1,33; 2,01] 50 % vs. 30 % RR ^d : 0,61 [0,50; 0,75] p-Wert < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 ^f größerer Schaden; Ausmaß: erheblich
SUEs	RR ^c : 2,05 [1,51; 2,79] 33 % vs. 16 % RR ^d : 0,49 [0,36; 0,66] p-Wert < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 größerer Schaden; Ausmaß: erheblich
UEs, die zum Therapieabbruch führten	RR ^c : 1,33 [0,66; 2,69] p-Wert = 0,446	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: In die Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) eingeschlossen. Laut Fachinformation [3] ist Vemurafenib zugelassen für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom – ohne Einschränkung des Schweregrads. Da dies auch Patienten früherer Stadien (nicht resezierbares Stadium I-IIIb, metastasiertes Stadium IIIa, IIIb sowie metastasiertes, aber resezierbares Melanom des Stadiums IIIC) umfasst, deckt die Studienpopulation das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf diese Patienten übertragen werden können.</p> <p>b: Der Wechsel der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm („cross-over“) war nach dem 1. Datenschnitt erlaubt.</p> <p>c: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Vemurafenib vs. Dacarbazin.</p> <p>d: Eigene Berechnung, Ereignisanteil Dacarbazin vs. Vemurafenib (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).</p> <p>e: größerer Schaden nicht belegt, da obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der genannten Schwelle von 0,90 liegt.</p> <p>f: Der genaue Wert ist 0,7495.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des KI, KM: Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens; RR: relatives Risiko, SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UEs: unerwünschte Ereignisse, VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus</p>		

Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass für den Endpunkt Nebenwirkungen bereits auf der Ebene der Gesamtraten (sowohl der schweren als auch der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse) ein erheblicher Schaden vorliegt und somit das maximale Ausmaß des Schadens erreicht ist. Daher erfolgt für den Endpunkt Nebenwirkungen keine weitere Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens bzw. Schadens auf der Ebene der einzelnen Systemorganklassen.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamt mortalität)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen – UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen - SUE)
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.

Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11(2): 189-196.

European Medicines Agency. Zelboraf: European Public Assessment Report; assessment report [online]. 19.03.2012 [Zugriff: 30.05.2012]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf.

European Medicines Agency. Zelboraf: rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical - assessment of the response to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.

European Medicines Agency. Zelboraf: rapporteurs' day 170 joint response assessment report; clinical - assessment of the response to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.

Hoffmann-La Roche. A study of vemurafenib (RO5185426) in comparison with dacarbazine in previously untreated patients with metastatic melanoma (BRIM 3) [online]. In:

ClinicalTrials.gov. 10.10.2011 [Zugriff: 30.05.2012]. URL:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980>.

Roche. A randomized, open-label, controlled, multicenter, phase III study in previously untreated patients with unresectable IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF mutation receiving RO5185426 or dacarbazine: study NO25026 - BRIM 3; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207-215.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Vemurafenib in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen von Vemurafenib als Monotherapie für die gemäß Zulassung infrage kommende Patientenpopulation hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (Mortalität), unerwünschte Ereignisse (Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten. Unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fasst der pU dabei die Erhebung anhand des FACT-M-Fragebogens und der VAS-Schmerz (visuelle Analogskala für Schmerz). Als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt der pU Dacarbazin. Die Bewertung soll auf Basis randomisierter kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Im Verlauf der Bewertung formuliert der pU darüber hinaus eine weitere untergeordnete Fragestellung. Das Ziel dieser Fragestellung ist, weitere klinische Studien zu identifizieren, die die Unsicherheit des Schätzers zum medianen Überleben der eingeschlossenen Studie BRIM3 reduzieren. Der pU nimmt zur Beantwortung dieser Frage keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps vor. Diesem Vorgehen schließt sich das Institut nicht an. Die Einschlusskriterien für Studien zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

Der vom pU genannten primären Fragestellung stimmt das Institut zu. Es ergeben sich seitens des Instituts lediglich marginale Abweichungen hinsichtlich der vom pU genannten Endpunkte bzw. Einschlusskriterien. Diese werden im Folgenden dargestellt, bleiben jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

Zunächst ist anzumerken, dass der pU ausschließlich den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als Morbiditätskriterium heranzieht. Als Begründung führt der pU an, dass diese eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) sein können. Das Institut stimmt mit dem pU überein, dass unerwünschte Ereignisse als therapiebedingte Beschwerden und Komplikationen einen Teil der bewertungsrelevanten Morbidität abbilden. Daher werden die unerwünschten Ereignisse in der vorliegenden Bewertung betrachtet (sie werden dabei unter Nebenwirkungen gefasst). Zusätzlich zur therapiebedingten Morbidität sind jedoch die durch die Erkrankung bedingten Beschwerden und Komplikationen (erkrankungsbedingte Morbidität) relevant. Für diese erkrankungsbedingte Morbidität benennt der pU keine Endpunkte.

Den mittels einer visuellen Analogskala erhobenen Endpunkt Schmerz betrachtet der pU als Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Als einzelnes Symptom ist Schmerz

jedoch nicht geeignet, das multidimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Als Symptom der Erkrankung wird Schmerz in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch als Endpunkt für die erkrankungsbedingte Morbidität herangezogen.

Ferner benennt der pU in der Fragestellung nicht alle Endpunkte, die er später im Dossier adressiert. So nennt der pU in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers – in dem die Frage der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte diskutiert wird – zusätzlich das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen als Morbiditätsendpunkte. Eine Erläuterung zur Relevanz dieser Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung ist Abschnitt 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU laut seinen Ein-/Ausschlusskriterien ausschließlich Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Diese Einschränkung darf aus Sicht des Instituts nicht dazu führen, dass relevante Studien mit nicht deutsch- bzw. nicht englischsprachigem Studienbericht bzw. Vollpublikationen aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. In diesen Fällen sollten Übersetzungen der Studien vorgelegt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Studiendesign der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, die einzuschließenden randomisierten kontrollierten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU legt eine Liste der zu betrachtenden Patientencharakteristika vor. Die Darstellung des pU ist ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Endpunkte

Die Angaben des pU zu den Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Tumoransprechen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse an.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung, und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen, werden ebenfalls in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 an, verschiedene Auswertungen der Ergebnisse als Sensitivitätsanalyse darzustellen (Log rank-Test, Hazard Ratio). An späterer Stelle im Dossier werden weitere Sensitivitätsanalysen berichtet. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ präsentiert der pU in Abschnitt 4.3.1.3.1 Analysen mit und ohne Zensierung der Patienten mit Cross-over von Dacarbazin zu Vemurafenib.

Seitens des Instituts wird eine weitere Sensitivitätsanalyse als relevant erachtet, bei der Patienten zensiert werden, die (unabhängig vom Cross-over von Dacarbazin zu Vemurafenib) zu einer anderen Behandlung des Melanoms wechseln. Diese Analyse wurde durch den pU nicht adressiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die im Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellte Evaluation beschränkt sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. Zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität werden die Effekte auf Subgruppenebene und ein Interaktionstest präsentiert, ohne die zugrunde gelegte Methodik der Berechnung darzustellen. Zu unerwünschten Ereignissen erfolgt lediglich ein qualitativer Vergleich. Weiterhin waren zu unerwünschten Ereignissen die Angaben nicht zu allen Effektmodifikatoren verfügbar. Als Grund für die Beschränkung auf einzelne Endpunkte und eine Auswahl von Effektmodifikatoren wird die entsprechende Beschränkung im Rahmen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans genannt. Dieser Begründung folgt das Institut nicht. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte nicht beschränkt werden, da sie für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Das Institut erachtet folgende Sensitivitätsanalyse als zusätzlich relevant für die Bewertung: Analyse der Gesamtmortalität mit Zensierung von Patienten, die in eine alternative Behandlung des Melanoms gewechselt sind. Dies wird bei der Kommentierung der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) berücksichtigt.
- Für den Endpunkt Gesamtüberleben fand sich keine Angabe zur Methodik des Interaktionstests. Interaktionstests wurden daher seitens des Instituts neu berechnet. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen im Dossier keine Angaben zu Interaktionstests vor. Diese wurden daher ebenfalls neu berechnet.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 1 relevante Studie BRIM3. Es ergibt sich aus den weiteren, vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Vemurafenib war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende leichte Mängel:

Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für ClinicalTrials.gov (Angabe im Dossier: 55 Treffer; Überprüfung durch das Institut am 05.03.2012: 84 Treffer, davon 22 seit 14.12.2011 hinzugekommen) und der Roche Trials Database (Angabe im Dossier: 41 Treffer; Überprüfung durch das Institut am 17.04.2012: 48 Treffer) ergab leichte Abweichungen. Diese Abweichung war auch durch den unterschiedlichen Suchzeitpunkt nicht zu erklären.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse aus der Suche in Studienregistern (Tab. 4-4) und im resultierenden Studienpool fehlen die Zitate zu den Studienregistereinträgen.

Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde durch das Institut eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal sowie der Roche Trials Database durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vemurafenib identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat auch die Möglichkeit, weitere Untersuchungen einzureichen. Im vorliegenden Dossier präsentiert der pU weitere Studien, die dem Zweck der Unterstützung des Schätzers zum medianen Überleben aus der randomisierten kontrollierten Studie BRIM3 dienen sollten. Dabei werden auch relevante Studien aus der Suche in Studienregistern dokumentiert.

Jedoch beschreibt der pU nicht sein Vorgehen der Informationsbeschaffung zu den weiteren Untersuchungen. Es bleibt somit unklar, ob die in Anhang 4-B präsentierte Studienregistersuche nach Vemurafenib verwendet und nach den angepassten Einschlusskriterien auf S. 153 in Modul 4 des Dossiers selektiert wurde. Dadurch können die Ergebnisse aus der Suche in Studienregistern nicht nachvollzogen werden.

Es handelt sich bei den hier identifizierten Studien zu Vemurafenib einschließlich der vom pU als relevant betrachteten und dargestellten Studie BRIM2 um einarmige Studien der Phase I und Phase II, die mangels eines Komparators (Placebo oder Vergleichstherapie) nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind. Sie werden daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Es ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Der Studienpool des pU enthält 1 relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie BRIM3 zum Vergleich von Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder IV).

Gemäß den Angaben des pU zeigten im Verlauf der Studie BRIM3 die (vorläufigen) Ergebnisse einer abgeschlossenen Phase-I-Studie und einer noch laufenden Phase-II-Studie [9,10] zum medianen Überleben eine hohe Wirksamkeit von Vemurafenib. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nach Diskussion mit den Zulassungsbehörden die Planung der Studie BRIM3 angepasst. So wurde anstelle von 2 Interimsanalysen für das Gesamtüberleben nach Auftreten von 50 % und 75 % Todesfällen nur noch 1 Interimsanalyse (nach Auftreten von 50 % Todesfällen) durchgeführt. Die Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben dieser 1. Zwischenanalyse nach etwa einem Jahr Studienlaufzeit führten zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie. Der Zeitpunkt der ersten Auswertung wird im Folgenden als 1. Datenschnitt (30.12.2010) bezeichnet. Gleichzeitig erhielten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit eines Cross-overs in den Vemurafenib-Arm. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet. Die Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als 2. Datenschnitt (31.03.2011) und 3. Datenschnitt (03.10.2011) bezeichnet.

Der pU sieht die Ergebnisse des 1. Datenschnitts als validen Schätzer des Behandlungseffekts von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin an. Allerdings weist der pU darauf hin, dass die Ergebnisse zum medianen Überleben zu diesem Zeitpunkt eine konservative Schätzung seien, die aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen wenig robust sei (Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse). Die beiden späteren Datenschnitte sieht der pU aufgrund des geringeren Zensierungsanteils zwar als robuster an, stellt aber infrage, dass die Ergebnisse aufgrund der Mischungen der Therapien in den Behandlungsarmen die Fragestellung der Bewertung, also den Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin, noch adressieren. So steige der Anteil der Patienten, die aufgrund von Krankheitsprogressionen eine andere Behandlung des Melanoms als die Studienmedikationen erhalten haben, zwischen dem 1. Datenschnitt und den späteren Datenschnitten an. Zudem sei dieser Anteil im Dacarbazin-Arm größer als im Vemurafenib-Arm. Auch weist der pU die Möglichkeit eines Cross-overs der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm hin. Insgesamt sieht der pU aufgrund dieser Patientenströme lediglich in den Ergebnissen des 1. Datenschnitts einen strikten Therapievergleich von Vemurafenib und Dacarbazin im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung. Die weiteren Auswertungen zum Gesamtüberleben (2. und 3. Datenschnitt) stellt der pU im Dossier zusätzlich dar – jeweils mit und ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind. Diese beiden Datenschnitte ermöglichen nach Einschätzung des pU eine Annäherung an die tatsächlichen Werte. In seinen Ausführungen zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezieht der pU jedoch lediglich den 1. und 3. Datenschnitt ein.

Das Institut folgt der Einschätzung des pU bezüglich der Unterschiede in der Validität der Ergebnisse zu den 3 Datenschnitten. Abweichend vom pU bezieht das Institut die Ergebnisse aller Datenschnitte (mit und ohne Zensierungen) in die Bewertung des Zusatznutzens ein, um sowohl möglichst unverzerrte Angaben zum Hazard Ratio als auch möglichst gesicherte Aussagen zum medianen Überleben einfließen zu lassen.

Über die Betrachtung des Auswertungszeitpunkts hinaus wurde eine weitere Prüfung der Relevanz der Studie BRIM3 vorgenommen.

Hinsichtlich der Dosierung von Dacarbazin in der eingeschlossenen Studie weist der pU auf die Fachinformationen verschiedener Dacarbazin-Präparate hin [4,5]. Gemäß der Zulassung kann Dacarbazin in der Monotherapie als intravenöse Bolusinjektion in Dosen von 200 bis 250 mg / m² Körperoberfläche / Tag über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Als alternatives Therapieregime ist die intravenöse Infusion von 850 mg / m² Körperoberfläche an Tag 1 alle 3 Wochen zugelassen. Letzteres Therapieregime wurde in der eingeschlossenen Studie eingesetzt, allerdings unter Verwendung einer Dosis von 1000 mg / m² Körperoberfläche. Der pU begründet die in der Studie gewählte Dosierung damit, dass dadurch eine Unterdosierung von Dacarbazin vermieden werden sollte. Zudem sei eine Dosierung von 800 bis 1200 mg / m² Körperoberfläche eine in den Leitlinien [11] empfohlene evidenzbasierte Dosierung.

Ein Teil der Argumentation kann vom Institut nicht nachvollzogen werden. Der pU nennt keine Belege, die seine Aussage einer Unterdosierung der zugelassenen Dosierung von 850 mg/ m² Körperoberfläche stützen. Hinsichtlich der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien ist es allerdings richtig, dass verschiedene Leitlinien wie bspw. die Behandlungsrichtlinie der Deutschen Krebsgesellschaft sowie die vom pU genannte europäische Leitlinie [12] für die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms Dacarbazin-Dosierungen von 800 bis 1200 mg / m² an Tag 1 alle 3 bis 4 Wochen empfehlen.

Die Fachinformationen von Dacarbazin weisen hinsichtlich der Therapieregimes darauf hin, dass weitere Einzelheiten zu den Therapieregimes der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen sind [4,5]. Das Institut sieht daher in der verwendeten Dosierung keinen Widerspruch zur Fachinformation und stuft sie als nach dem aktuellen Stand der Medizin adäquat ein.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben zum Studiendesign sind nachvollziehbar. Für nähere Erläuterungen zu den Auswertungszeitpunkten zum Gesamtüberleben und zur eingesetzten Dosierung von Dacarbazin siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

Population

In die Studie BRIM3 wurden gemäß den Einschlusskriterien erwachsene, BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation [6]) eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien der Studie decken das Anwendungsgebiet von Vemurafenib hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht vollständig ab. Laut Fachinformation ist Vemurafenib zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter Melanome zugelassen – ohne Einschränkung auf bestimmte Stadien der Erkrankung. Die Studie macht jedoch keine Aussagen zu Patienten mit nicht resezierbaren Melanomen der Stadien I und II, metastasierten Melanomen der Stadien IIIA und IIIB (nach der AJCC-Klassifikation liegen Metastasierungen erst ab dem Stadium III vor) sowie metastasierten, aber resezierbaren Melanomen des Stadiums IIIC.

Die Studie BRIM3 deckt also nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes ab. Ob die beobachteten Effekte auf Patienten der anderen Stadien des Melanoms übertragbar sind, kann nicht beurteilt werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auch auf Patienten mit nicht resezierbaren Melanomen der Stadien I und II, metastasierten Melanomen der Stadien IIIA und IIIB sowie metastasierten, aber resezierbaren Melanomen des Stadiums IIIC übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Da das Institut die vom pU betrachteten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen sowie den Gesamtscore des FACT-M nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BRIM3 als niedrig. Dieser Einschätzung schließt sich das Institut an.

Auf Endpunktebene kommt das Institut teilweise zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials. So schätzt das Institut für den Endpunkt Gesamtüberleben das Verzerrungspotenzial in den 3 Datenschnitten abweichend von der Bewertung des pU als hoch ein. Den vorliegenden Angaben ist zu entnehmen, dass die Patienten nach Beendigung der Studientherapie aufgrund von Krankheitsprogression eine andere Behandlung des Melanoms erhalten konnten. Diese Patienten wurden weiterbeobachtet und in die Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen. Dies traf für den 1. Datenschnitt auf 43 (13 %) von 337 Patienten im Vemurafenib-Arm und 99 (29 %) von 338 Patienten im Dacarbazin-Arm zu. Im Verlauf der 3 Datenschnitte stiegen die jeweiligen Anteile an. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Abbruchraten erfolgte nicht. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da nach Sichtung der konkreten Daten zu diesen anderen Behandlungen des Melanoms eine Überschätzung des Effekts von Vemurafenib bezüglich des Gesamtüberlebens unwahrscheinlich erscheint.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz als hoch, da es sich bei beiden Endpunkten um subjektive Endpunkte bei offenem Studiendesign handelt. Dieser Einschätzung schließt sich das Institut

an. Zusätzlich zur Begründung des pU ist eine relevante Verletzung des Intention-to-Treat-Prinzips anzumerken. Von den randomisierten Patienten wurden lediglich die Patienten eingeschlossen, für die ein Wert zu Studienbeginn und unter Behandlung erhoben wurde. Für die Subskalen der FACT-M waren dies im Vemurafenib-Arm zwischen 319 (95 %) und 327 (97 %) von 337 Patienten, im Dacarbazin-Arm zwischen 277 (82 %) und 285 (84 %) von 338 Patienten. Im Fall der VAS-Schmerz waren es im Vemurafenib-Arm 319 (95 %) von 337 Patienten und im Dacarbazin-Arm 264 (78 %) von 338 Patienten. Dabei war der Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung größer als 5 Prozentpunkte. In den FACT-M-Subskalen (mit Ausnahme der Subskalen physisches Wohlbefinden und soziales Wohlbefinden) sowie für den Endpunkt Schmerz wurden insgesamt mehr als 10 % Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Die Endpunkte UEs, UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende UEs und Abbruch wegen UEs wurden mit niedrigem Verzerrungspotenzial bewertet. Dies entspricht der Bewertung des pU, der zwar keine Bewertung auf Endpunktniveau, aber zu Nebenwirkungen insgesamt vornahm.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Endpunkt Gesamtüberleben weicht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials durch das Institut von der Einschätzung des pUs ab.
- Das Institut führt eine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials der für die Nutzenbewertung herangezogenen Schadensendpunkte: UEs, UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende UEs und Abbruch wegen UEs durch.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Gesamtüberleben

Der pU legt für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Kaplan-Meier-Analyse sowie Angaben zum medianen Gesamtüberleben und zu den Überlebensraten nach 6 Monaten vor. Für die Überlebensraten fehlen Angaben zum Gruppenunterschied. Der pU präsentiert im Dossier Ergebnisse zu 3 verschiedenen Datenschnitten (Erläuterung zu den verschiedenen Datenschnitten siehe 2.7.2.3.2). Die Ergebnisse zum 2. und 3. Datenschnitt liegen dabei

jeweils mit und ohne Zensierung der Patienten, die aus dem Dacarbazin-Arm in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind, vor.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Kaplan-Meier-Analyse wird als adäquate Methode zur Analyse der Überlebenszeit angesehen. Maßgeblich für den Gruppenvergleich zwischen Vemurafenib und Dacarbazin ist das Hazard Ratio beider Gruppen. Von der Darstellung der 6-Monats-Überlebensraten wird abgesehen, da in die Berechnung der Hazard Ratios auch die Dauer des Überlebens eingeht, und die zusätzliche Darstellung der Überlebensraten somit keinen relevanten Informationsgewinn bedeutet. Das Institut interpretiert alle 3 Datenschnitte unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorteile bzw. Einschränkungen durch den Zeitpunkt der Erhebung und Auswertung der Daten.

Progressionsfreies Überleben

Der pU beschreibt, dass Therapieentscheidungen in der Onkologie von der Krankheitsprogression abhängig gemacht werden. Da eine optimale Behandlung der Erkrankung patientenrelevant sei und nach Auffassung des pU im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren sei, sieht der pU das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt. Der pU begründet seine Ansicht nicht weiter. Als Grund für die fehlenden Ausführungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts nennt der pU, dass das progressionsfreie Überleben nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Vemurafenib herangezogen werde, und verweist dabei auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Das Institut stuft das progressionsfreie Überleben als Surrogatparameter unklarer Validität ein. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird im Dossier als beste Gesamtansprechrates, als Ansprechdauer und als Zeit bis zum Ansprechen operationalisiert (jeweils unter Verwendung der RECIST-Kriterien für vollständiges oder teilweises Ansprechen). Der pU stuft das Tumoransprechen als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums ein, begründet diese Einschätzung aber nicht. Die Ergebnisse zum Tumoransprechen werden im Dossier präsentiert. Die Ausführungen des pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zur Beschreibung des Zusatznutzens schließen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt jedoch nicht ein.

Das Institut stuft das Tumoransprechen als Surrogatparameter unklarer Validität ein. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Schmerz, gemessen mittels der VAS-Schmerz

Der pU stellt Schmerz als Endpunkt für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Zu diesem Endpunkt finden sich im Dossier die Ergebnisse für den Vemurafenib- und

Dacarbazin-Arm vor Behandlungsbeginn und pro Zyklus (12 Zyklen) sowie die Messung innerhalb von 28 Tagen nach Krankheitsprogression. Die Schmerzscores in dem Vemurafenib- und dem Dacarbazin-Arm wurden mittels einer Analyse wiederholter Messungen (repeated measures analysis) verglichen. In diese Auswertung schloss der pU nur die Ergebnisse bis Zyklus 6 ein, da im Dacarbazin-Arm nach dem 6. Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) mit einer Bewertung zur Verfügung standen. Die Ausführungen des pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zur Beschreibung des Zusatznutzens schließen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt jedoch nicht ein.

Der Endpunkt Schmerz wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Erhebung anhand einer visuellen Analogskala sieht das Institut als valide an. Das Institut weicht jedoch vom Vorgehen des pU insofern ab, als Schmerz aus der Sicht des Instituts ein Symptom der Erkrankung darstellt. Das Institut zieht diesen Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht als Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern als Morbiditätsendpunkt heran. Hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse bis zum 6. Zyklus mittels einer Analyse wiederholter Messungen folgt das Institut dem Vorgehen des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen als FACT-M-Scores

Der pU erhebt im Dossier die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des FACT-M Fragebogens. Dieser besteht aus den 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden), einer Subskala für „additional concerns“ und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung. In der eingeschlossenen Studie BRIM3 wurde eine verkürzte Version des FACT-M verwendet, in der die chirurgische Komponente ausgelassen wurde. Die Subskala „additional concerns“ sieht der pU als nicht validiert an. Dennoch werden im Dossier die Ergebnisse – getrennt für beide Behandlungsarme – für alle 5 erhobenen Subskalen sowie für den FACT-M-Gesamtpunktwert berichtet. Die dargestellten Auswertzeitpunkte sind dabei vor Behandlungsbeginn und pro Zyklus (12 Zyklen). Ergänzend wird eine Messung innerhalb von 28 Tagen nach Krankheitsprogression abgebildet. Um Aussagen zum Unterschied der Veränderungen zwischen dem Vemurafenib- und dem Dacarbazin-Arm zu machen, führt der pU eine Analyse von wiederholten Messungen (repeated measures analysis) durch. In diese Auswertung schließt der pU – wie bei der Auswertung des VAS-Score für den Schmerz – nur die Ergebnisse bis Zyklus 6 ein, da im Dacarbazin-Arm nach dem 6. Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) mit einer Bewertung zur Verfügung standen. Für die Ergebnisse des Gruppenunterschieds in den einzelnen Subskalen stellt der pU im Dossier lediglich die p-Werte dar, wobei für die Subskala emotionales Wohlbefinden keine Angaben vorliegen. Die Ausführungen des pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zur Beschreibung des Zusatznutzens schließen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht ein.

Das Institut sieht das Vorgehen des pU nur teilweise als adäquat an. Die Verwendung der verkürzten Version des FACT-M (ohne chirurgische Subskala) erscheint nachvollziehbar, da in der Studie BRIM3 keine chirurgische Behandlung vorgesehen war. Andererseits entsteht

dadurch das Problem, dass der FACT-M-Gesamtscore nicht mehr vollständig errechnet werden kann. Der Gesamtscore wird wegen der fehlenden chirurgischen Subskala als nicht validiert angesehen, und daher – abweichend vom Vorgehen des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse bis zum 6. Zyklus mittels einer Analyse wiederholter Messungen folgt das Institut dem Vorgehen des pU.

Für die Nutzenbewertung werden die Subskalen des FACT-M dargestellt. Der pU bezeichnet die Subskala „additional concerns“ als nicht validiert. Das Institut folgt dieser Einschätzung nicht, es sieht die Subskala „additional concerns“ mit der vom pU vorgelegten Publikation [13] als validiert an.

Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen nimmt der pU anhand des Auftretens verschiedener Kategorien von UEs vor. Im Einzelnen sind dies die Gesamtraten der (schweren) UEs, der SUEs, der UEs, die zum Tod / zum Therapieabbruch / zur Behandlungsunterbrechung / zur Dosisveränderung führten, arzneimittelbedingte UEs / SUEs sowie spezifische unerwünschte Ereignisse (kutanes Plattenepithelkarzinom; Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Abweichungen der Laborwerte der Leber, Arthralgien, Abgeschlagenheit und Verlängerung der kardialen Repolarisation und Arrhythmien).

Bei der Auswahl von Endpunkten für die Bewertung des Schadens von Vemurafenib weicht das Institut vom Vorgehen des pU ab. So zieht das Institut nicht die vom pU genannten Gesamtraten der arzneimittelbedingten UEs und arzneimittelbedingten SUEs heran, da die Einstufung von UEs als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide angesehen wird. Der Endpunkt UEs, die zum Tod führten, wird ebenfalls nicht eingeschlossen, da sich dieser bereits im eingeschlossenen Endpunkt der schweren UEs abbildet. Die Endpunkte UEs, die zur Behandlungsunterbrechung oder zur Dosisveränderung führten, werden ebenfalls nicht eingeschlossen, da eine direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte nicht erkennbar ist.

Darüber hinaus bezieht der pU einzelne spezifische Nebenwirkungen in seine Bewertung ein. Das Institut weicht von der Auswahl des pU ab. Die Festlegung der patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen durch das Institut erfolgte anhand der Fachinformationen von Vemurafenib und Dacarbazin [3-5]. Die identifizierten spezifischen Nebenwirkungen stammten dabei teilweise aus den gleichen Organsystemen (System Organ Class [SOC] gemäß MedDRA-Codierung). Die Betrachtung der Ergebnisse führte zu der Einschätzung, dass die Effekte auf der Ebene der Organsysteme die Effekte auf der Ebene der spezifischen Nebenwirkungen gut abbilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden daher die Nebenwirkungen auf der Ebene der relevanten Organsysteme betrachtet. Mit Ausnahme der Verlängerung der kardialen Repolarisation und Arrhythmien sind in der Betrachtung der Organsysteme die vom pU genannten spezifischen Nebenwirkungen abgebildet. Kardiale Nebenwirkungen wurden vom Institut nicht betrachtet, da diese in der Fachinformation keinen Stellenwert hatten.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Als Konsequenz werden in der 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)

Kommentar zu den Ergebnissen

Gesamtüberleben

In der eingeschlossenen Studie BRIM3 wurden zu 3 verschiedenen Zeitpunkten Auswertungen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.1). Zum 1. Datenschnitt wurden dabei sämtliche Endpunkte der Studie analysiert, für die beiden weiteren Datenschnitte erfolgte eine Auswertung ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für den 2. und 3. Datenschnitt legt der pU Analysen mit und ohne Zensierung der Patienten, die vom Dacarbazin-Arm in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind vor. Aus Sicht des Instituts wären zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit Zensierung der Patienten, die auf jegliche andere Behandlung des Melanoms gewechselt sind, für alle 3 Datenschnitte sinnvoll gewesen.

Wie in Abschnitt 2.3.1 ausgeführt ist zum 1. Datenschnitt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse am geringsten. Das Hazard Ratio dieses Zeitpunkts bildet daher den Effekt von Vemurafenib am unverzerrtesten ab, die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit eine eingeschränkte Ergebnissicherheit. Zum 2. und 3. Datenschnitt liegen zwar entsprechend längere Beobachtungszeiten vor, allerdings ergibt sich aufgrund der steigenden Therapiewechsel der Patienten – insbesondere im Dacarbazin-Arm – eine verringerte Ergebnissicherheit. Der Einfluss der Therapiewechsel wird aber als konservativ eingeschätzt, weil die Therapiewechsel eher zu einer Unterschätzung des Effekts von Vemurafenib im 2. und 3. Datenschnitt führen.

Abbildung 1 bis Abbildung 3 zeigt die Überlebenszeitkurven des Vemurafenib- und Dacarbazin-Arms zu den 3 Datenschnittzeitpunkten. Die Überlebenszeitkurven zum 2. und 3. Datenschnitt gehen bis zum Ende der Beobachtungszeit auseinander. Es ist bemerkenswert, dass der Effekt auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens trotz der eher konservativen Auswertung der Ergebnisse im Studienverlauf stabil zu sein scheint.

Wegen der sehr geringen Zahl von Patienten unter Risiko am Ende des Beobachtungszeitraums und der daraus resultierenden Unsicherheit der Schätzungen ist der jeweils letzte Abschnitt der Kurven insgesamt vorsichtig zu interpretieren.

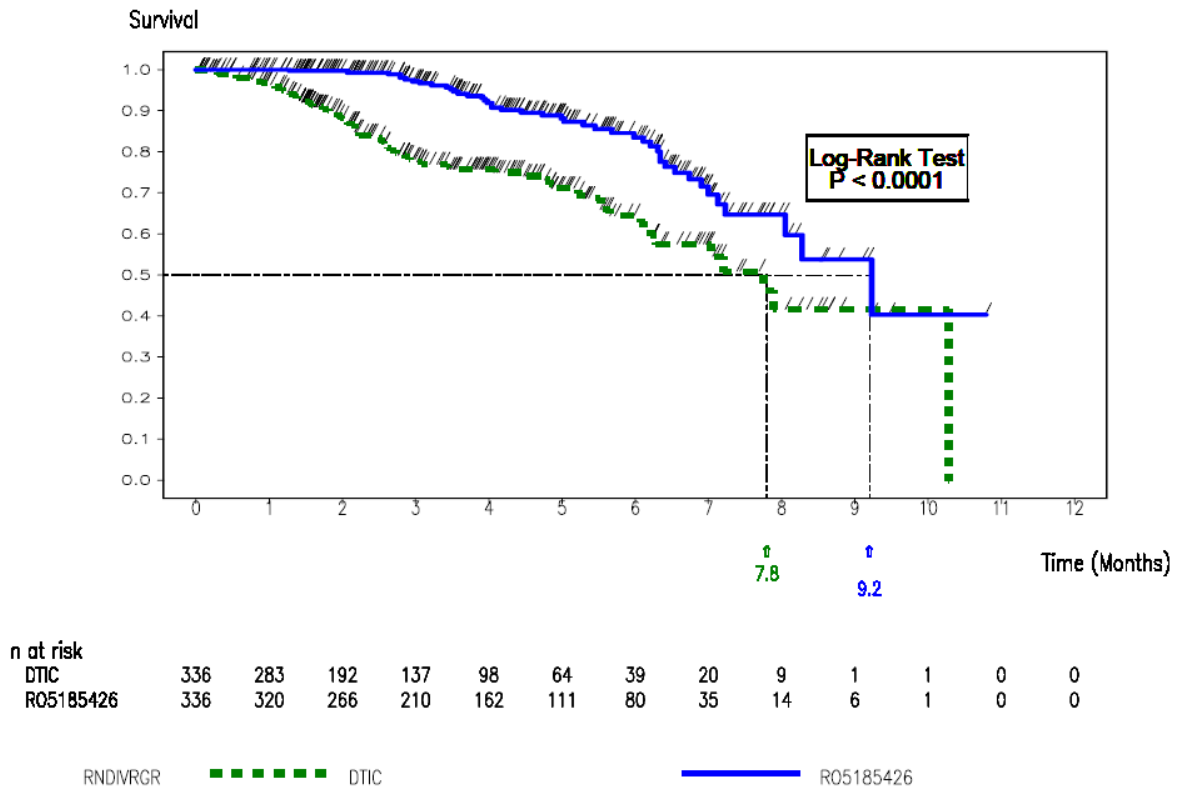


Abbildung 1: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin – 1. Datenschnitt (30.12.2010), Datenquelle: Studienbericht [14]

DTIC: Dacarbazin, R05185426; Vemurafenib.

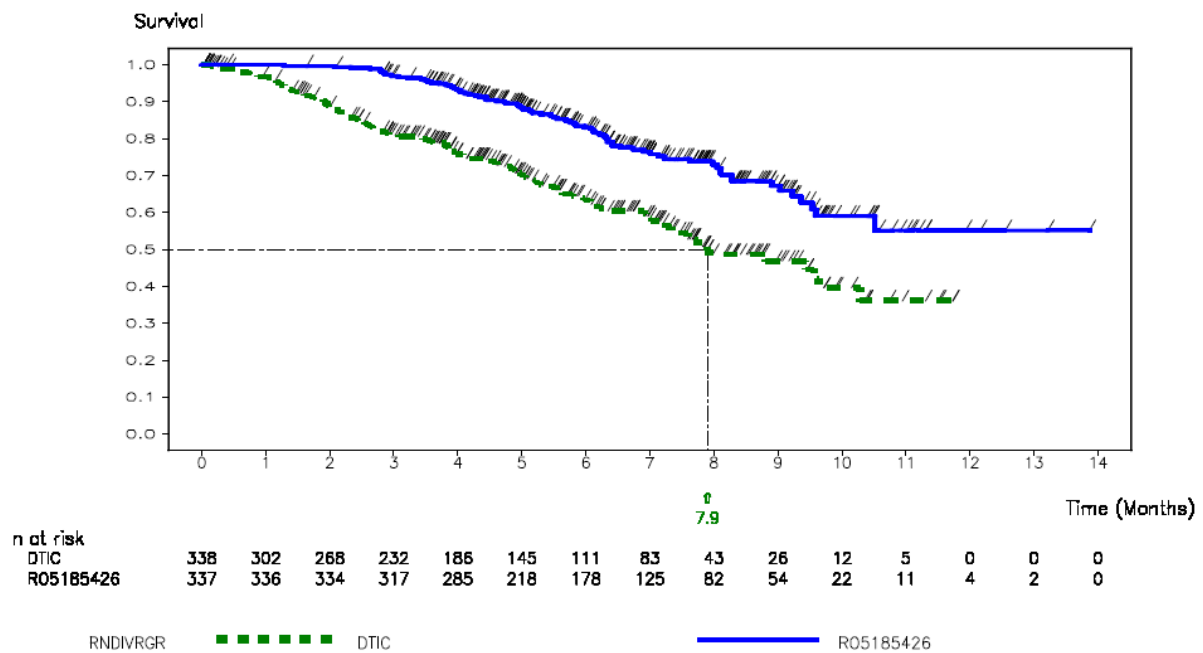
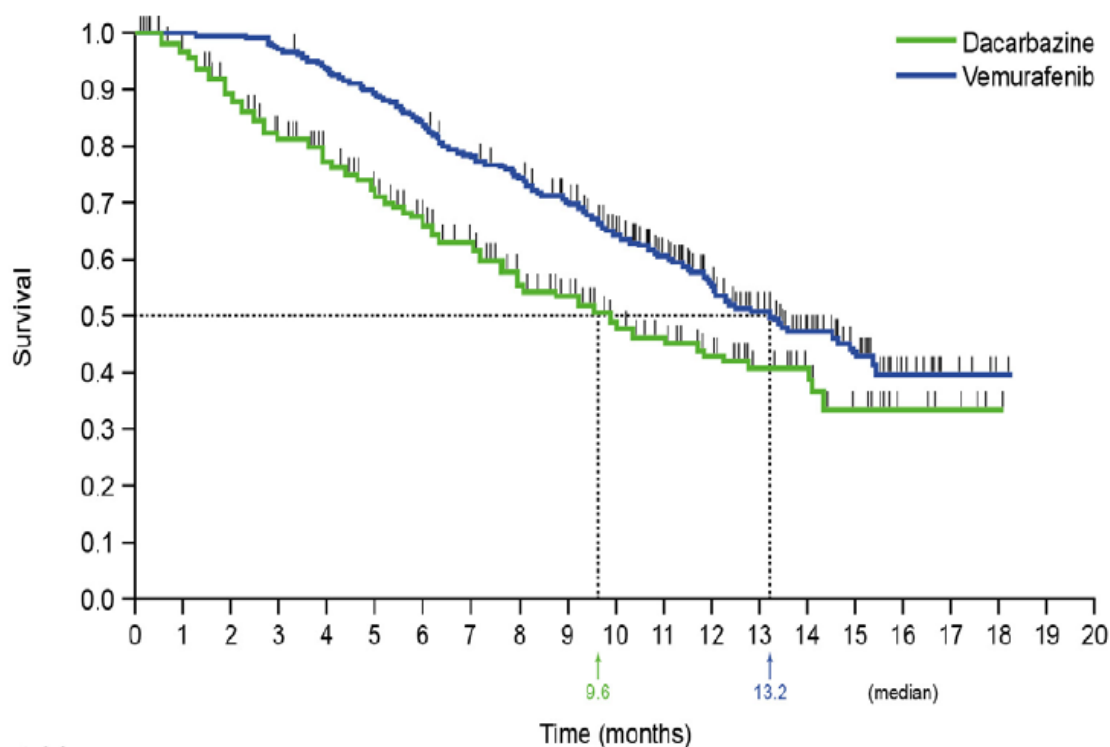


Abbildung 2: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin – 2. Datenschnitt (31.03.2011), Patienten mit Cross-over zu Vemurafenib zensiert. Datenquelle: Tag-150-Bericht [15]

DTIC: Dacarbazin, RO5185426; Vemurafenib



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Dacarbazine	338	305	274	242	215	191	169	150	122	101	79	62	46	31	22	15	6	4	1	0	0
Vemurafenib	337	336	335	326	313	299	280	259	245	223	181	147	112	86	54	35	17	10	3	0	0

Abbildung 3: Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Schätzung) – RCT für den direkten Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazine – 3. Datenschnitt (03.10.2011), Patienten mit Cross-over zu Vemurafenib zensiert. Datenquelle: EPAR [16]

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Wie in Abschnitt 2.4 dargestellt ist zu kritisieren, dass Subgruppenergebnisse nur für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie zu unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 (jeweils gesamt und Übersicht nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung) vorliegen. Zu unerwünschten Ereignissen wurden lediglich Analysen für die Faktoren Alter, Geschlecht und BRAF-Mutationsstatus durchgeführt, für das Gesamtüberleben standen Analysen weiterer Faktoren zur Verfügung.

Interaktionstests werden im Dossier ausschließlich für die Subgruppen zum Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Angaben zur Methodik der Berechnung fehlen. Daher hat das Institut diese jeweils nachträglich mittels Heterogenitätstest auf Basis der vorliegenden Daten selbst berechnet (siehe Tabelle 14). Für die (schweren) unerwünschten Ereignisse fehlen die Interaktionstests im Dossier gänzlich. Diese wurden daher ebenfalls vom Institut selbst berechnet (Tabelle 17). Voraussetzung für den Nachweis unterschiedlicher Effekte war ein

statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 14 stellt die vom pU und dem Institut berechneten Interaktionstests der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status, Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH), geografische Region für den 1. Datenschnitt dar. Die Faktoren Rasse und Vorliegen von Hirnmetastasen werden nicht weiter betrachtet, da ca. 99 % der eingeschlossenen Patienten Weiße waren bzw. keine Hirnmetastasen aufwiesen. Lediglich für die Subgruppe der Patienten mit einem Melanom der Stadien IIIC, M1a, M1b versus Patienten mit einem Melanom des Stadiums M1c gibt es einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Die Zusammenfassung der Stadien IIIC, M1a und M1b war jedoch nicht im Studienprotokoll präspezifiziert. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese arbiträre Auswertung nach Kenntnis der Ergebnisse erfolgt ist, werden die Ergebnisse der Analyse nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für den 1. Datenschnitt wurden keine weiteren Interaktionen festgestellt. Daher werden die für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gesondert dargestellt.

Tabelle 14: Interaktionstest nach Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben
(1. Datenschnitt, Gegenüberstellung der Ergebnisse des pU und des Instituts)

Subgruppe Subgruppendefinition	Gesamtüberleben	
	p-Wert (pU)	p-Wert (Institut)
Datenschnitt: 30. Dezember 2010		
Alter bei Randomisierung		
▪ ≤ 40 vs. 41 – 54 vs. 55 – 64 vs. 65 – 74 vs. ≥ 75	0,174	0,227
▪ < 65 vs. ≥ 65	0,042 ^a	0,657
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,218	0,209
ECOG Performance Status ▪ 0 vs. 1	0,639	0,435
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung		
▪ nicht resezierbares Stadium IIIC vs. M1a vs. M1b vs. M1c	0,409	0,307
▪ nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b vs. M1cb	0,175	0,128 ^b
Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung normal vs. erhöht	0,804	0,947
Geografische Region Nordamerika vs. Westeuropa vs. Australien/Neuseeland vs. andere	0,533	0,582
<p>a: Gemäß den Angaben des pU ist der Interaktionstest für die Altersklassen „borderline“-signifikant. Der pU sieht dies als eine mögliche Folge von multiplem Testen oder den unbalancierten Subgruppengrößen (< 65 [N = 512] vs. ≥ 65 [N = 160])</p> <p>b: Die Zusammenfassung der Stadien IIIC, M1a und M1b vs. Subgruppe des Stadiums M1c war nicht präspezifiziert. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Auswertung nach Kenntnis der Ergebnisse erfolgte, werden die Ergebnisse der Analyse nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Laktatdehydrogenase, pU: pharmazeutischer Unternehmer, vs.: versus</p>		

Da für die Beschreibung des Zusatznutzens von Vemurafenib alle 3 Datenschnitte herangezogen wurden, wurden für alle 3 Datenschnitte Interaktionstests für die relevanten Subgruppen berechnet (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Interaktionstests nach Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben: 1. bis 3. Datenschnitt

Gesamtüberleben Subgruppen	Interaktionstest ^a (p-Wert aus Heterogenitätstest)				
	Datenschnitt 1 (30.12.2010)	Datenschnitt 2 (31.03.2011)		Datenschnitt 3 (03.10.2011)	
		unzensiert ^b	zensiert ^c	unzensiert ^b	zensiert ^c
Altersklassen (< 65 vs. ≥ 65)	0,657	0,038	0,047	0,156	0,082
Altersklassen ≤ 40 vs. 41 – 54 vs. 55 – 64 vs. 65 – 74 vs. ≥ 75)	0,227	0,216	0,206	0,357	0,338
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,209	0,195	0,129	0,243	0,333
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (IIIc vs. M1a vs. M1b vs. M1c)	0,307	0,461	0,456	0,083	0,120
Geografische Region	0,582	0,544	0,655	0,511	0,469
ECOG Performance Status	0,435	0,509	0,540	0,627	0,371
Laktatdehydrogenase- Wert (LDH) bei Randomisierung	0,947	0,825	0,817	0,817	0,255
a: Berechnungen des Instituts b: Ohne Zensierung der Patienten mit Cross-over in den Vemurafenib-Arm. c: Mit Zensierung der Patienten mit Cross-over in den Vemurafenib-Arm ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: Laktatdehydrogenase, vs: versus					

Die Interaktionstests zeigen vereinzelt p-Werte unter 0,2 bzw. 0,05. Für die Subgruppen nach Geschlecht gibt es ausschließlich im 2. Datenschnitt einen Hinweis auf eine Interaktion, für die Subgruppen bez. der Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung ausschließlich im 3. Datenschnitt. Aufgrund der Inkonsistenz der Interaktionen über die Datenschnitte werden aus den Ergebnissen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Für die Subgruppen nach Alter (< 65 ; ≥ 65 Jahre) besteht im 1. Datenschnitt keine Interaktion mit dem Behandlungseffekt, im 2. und 3. Datenschnitt zeigen sich jedoch Interaktionen. Die folgende Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Subgruppen für den 2. und 3. Datenschnitt. In allen Subgruppen mit Ausnahme der Patienten < 65 Jahre im 3. Datenschnitt zeigen die Werte ein erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens. Das Institut leitet deshalb keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen ab.

Tabelle 16: Subgruppen Gesamtüberleben nach Alter – RCT, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin: Studie BRIM3

Endpunkt Subgruppe	N	Vemurafenib vs. Dacarbazin HR [95 %-KI]	Interaktion p-Wert ^a
Datenschnitt 31.03.2011 (ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten)			
< 65 Jahre	514	0,55 [0,40; 0,76]	0,038
≥ 65 Jahre	161	0,27 [0,15; 0,49]	
Datenschnitt 31.03.2011 (mit Zensierung der „cross-over“-Patienten)			
< 65 Jahre	514	0,52 [0,38; 0,72]	0,047
≥ 65 Jahre	161	0,26 [0,14; 0,47]	
Datenschnitt 03.10.2011 (ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten)			
< 65 Jahre	514	0,72 [0,56; 0,92]	0,156
≥ 65 Jahre	161	0,50 [0,32; 0,77]	
Datenschnitt 03.10.2011 (mit Zensierung der „cross-over“-Patienten)			
< 65 Jahre	514	0,67 [0,52; 0,87]	0,082
≥ 65 Jahre	161	0,42 [0,26; 0,65]	
a: Berechnung des Instituts: p-Wert aus Heterogenitätstest HR: Hazard ratio, KI: Konfidenzintervall, KM: Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl randomisierter Patienten, vs.: versus			

Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und spezifische Ereignisse

Tabelle 17 stellt die vom Institut berechneten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Subgruppen Alter und Geschlecht dar. Es lagen lediglich zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalysen vor. Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und der schweren unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine Interaktionen bez. Alter und Geschlecht.

Tabelle 17: Interaktionstest nach Subgruppen für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und spezifische Ereignisse

Endpunkt	Interaktionstest ^a	
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
Gesamtrate UE	0,433	0,295
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,935	0,567
a: Angabe der p-Werte aus dem Heterogenitätstest (Berechnung des Instituts). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis		

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vemurafenib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU zieht keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vemurafenib heran.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU zieht die Ergebnisse der nicht randomisierten Studie BRIM2 heran mit dem Ziel, die Unsicherheit des Schätzers zum medianen Gesamtüberleben aus der eingeschlossenen Studie BRIM3 zu reduzieren.

Es handelt sich um eine einarmige Studie der Phase II. Diese ist aufgrund des fehlenden Kontrollarms nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin geeignet und wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht weiter betrachtet.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Ausgedrückt wird die Ergebnissicherheit durch die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Methoden des Instituts beschrieben. Der pU weist auf die Evidenzstufe Ib der Studienqualität der eingeschlossenen Studie BRIM3 hin [17].

Der pU merkt zudem an, dass in Ausnahmefällen auf Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Zusatznutzens abgeleitet werden könne. Dies sei für die Studie BRIM3 gegeben. Der pU begründet dies mit dem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse, der externen Validität, den in der Studie beobachteten Effekten für das Gesamtüberleben, der hohen Datenqualität sowie den Subgruppenergebnissen.

Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die BRIM3-Studie aus Sicht des Instituts nicht, da aufgrund der teilweise kurzen Beobachtungsdauer bis zum 1. Datenschnitt (nur für diesen Datenschnitt stehen Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung), der Möglichkeit eines Therapiewechsels vor dem 1. Datenschnitt sowie des hohen Verzerrungspotenzials der Endpunkte Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der offenen Studie und wegen des Fehlens von Patienten in der Auswertung eine Unsicherheit bezüglich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen verbleibt. Darüber hinaus liegen für einen Teil des möglichen Anwendungsgebietes (z. B. vorbehandelte Patienten) überhaupt keine Daten vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis dieser einzelnen Studie ist maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für Vemurafenib für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Zur Ableitung des Ausmaßes beruft sich der pU auf den therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet, sowie die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und den unerwünschten Ereignissen. Für das Gesamtüberleben stellt der pU 9,23 Monate medianen Überlebens unter Vemurafenib den 7,75 Monaten unter Dacarbazin gegenüber. Dieses Ergebnis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts wird aus Sicht des pU durch die Ergebnisse zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts bestätigt. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zieht der pU die schwerwiegenden Ereignisse und die schweren Ereignisse des CTCAE-Grads 4 heran. Erstgenannte Ereignisse traten im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf, während die schweren Ereignisse (CTCAE-Grad 4) statistisch signifikant häufiger im Dacarbazin-Arm auftraten. Der pU betrachtet die unerwünschten Ereignisse insgesamt als tolerabel und gut therapierbar.

In seiner Ableitung des Zusatznutzens stellt der pU nur ausgewählte Daten dar und quantifiziert die aufgetretenen Effekte nicht. So stellt er zwar schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Nachteil Vemurafenib) und schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 4 (Nachteil Dacarbazin) gegenüber, beschreibt aber nicht, dass mehr Patienten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Vemurafenib 33 %, Dacarbazin 16 %) betroffen sind als von schweren (Vemurafenib 4 %, Dacarbazin 8 %) bzw. dass auch der Anteil von Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 unter Vemurafenib (50 %) größer ist als unter Dacarbazin (30 %). Die selektive Darstellung ist nicht geeignet, zu einer validen Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu kommen.

Aus den vorangegangenen Abschnitten ergeben sich maßgebliche Konsequenzen in der Einschätzung des Zusatznutzens des Instituts. Diese beruhen vor allem auf den negativen Effekten von Vemurafenib (Nebenwirkungen), die ein beträchtliches bzw. zum Teil erhebliches Ausmaß aufweisen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vemurafenib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vemurafenib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier weitere Untersuchungen eingereicht werden, sollen vom pU in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers Gründe genannt werden, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenz (RCTs) durchzuführen.

Der pU stellt im Dossier die nicht randomisierte Studie BRIM2 dar mit dem Ziel, die Unsicherheit des Schätzers zum medianen Gesamtüberleben aus der eingeschlossenen Studie BRIM3 zu reduzieren. In diesem Abschnitt des Dossiers macht der pU jedoch keine weiterführenden Angaben. Es erfolgt daher keine weitere Kommentierung.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU benennt Surrogatendpunkte (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen), legt jedoch keine Unterlagen zur Validierung dieser Endpunkte als Surrogate für das Gesamtüberleben oder einen anderen patientenrelevanten Endpunkt vor. Das progressionsfreie Überleben zieht der pU jedoch explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Für das Tumoransprechen geht dies aus den Ausführungen des pU zur Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2 des Dossiers) ebenfalls hervor.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung an BRAF-V600-Mutation-positivem, metastasiertem Melanom ist vom pU nachvollziehbar beschrieben. Auf Aspekte des BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem Melanom geht der pU nicht gesondert ein. Als Zielpopulation zitiert der pU die zugelassene Indikation [3], d. h. erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung wird vom pU plausibel dargestellt. Eine Trennung der Indikation in einerseits nicht resezierbares Melanom und andererseits metastasiertes Melanom nimmt der pU nicht vor. Des Weiteren sind einige Angaben des pU in diesem Abschnitt fehlerhaft bzw. inkonsistent in Bezug auf den Quellenverweis für die historische Ansprechrate von Dacarbazin (Quelle 2 aus Modul 3 statt Quelle 23), und wenn im Fließtext die maximale Ansprechrate von Dacarbazin mit 17,6 % angegeben wird während Tabelle 3-3 des Dossiers 23 % erwähnt.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zur Prävalenz des malignen Melanoms der Haut präsentiert der pU Angaben vom Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2004. Diese Darstellung ist nach Geschlecht und Altersgruppen aufgeteilt, wobei die unterste Altersgruppe die Jahrgänge 0 bis 39 einschließt. Da Vemurafenib laut Fach- und Gebrauchsinformation nur zur Behandlung von erwachsenen Patienten angezeigt ist [3], sind Daten zur Erkrankung Minderjähriger nicht zu beachten.

Für die Inzidenz des malignen Melanoms geht der pU auf Basis der Daten des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) von 15 830 neuerkrankten Patienten mit malignem Melanom im Jahr 2006 aus. Jedoch sind aus der Sicht des Instituts aktuellere Daten der GEKID verfügbar, welche eine Inzidenz von insgesamt 17 975 Patienten für das Jahr 2009 ausweisen [18].

Der pU verwendet ein epidemiologisches Modell für stadienspezifische Inzidenzschätzungen des malignen Melanoms bis ins Jahr 2017. Das Modell wurde vom pU mit 3 Szenarien durchgerechnet, deren Parameter jedoch nicht dokumentiert sind. Der pU berücksichtigt 3 Subgruppen zur genaueren Abschätzung der relevanten Zielpopulation:

- Subgruppe 1 – neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC);
- Subgruppe 2 – neu erkrankte Patienten mit metastasiertem Melanom (Stadium IV);
- Subgruppe 3 – Rezidivfälle mit Fernmetastasen.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten in Subgruppe 1 und 2 geht der pU in 2 Schritten vor. (A) Auf Grundlage einer persönlichen Mitteilung des Tumorregisters München hinsichtlich der inzidenten Fälle des Jahres 2008 nimmt der pU eine Verteilung der jährlichen Inzidenz in den Stadien I bis IV (inkl. Substadien) vor. (B) Für jedes (Sub-)Stadium weist der pU den Anteil der nicht resezierbaren Fälle aus (Tabelle 3-6 des Dossiers; s. Reproduktion in Tabelle 18). Hierfür verwendet der pU Daten einer Krebsregisterdatenbank des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (SEER).

Tabelle 18: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach American Joint Committee on Cancer-Stadien (Jahre 1998 bis 2007; Reproduktion des Instituts von Seite 25, Modul 3)

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien	Resezierbarkeit (nach AJCC Stadium)	Nicht-Resezierbarkeit (nach AJCC Stadium)
Stadium I			
Stadium IA	53,7 %	97,5 %	2,5 %
Stadium IB	21,3 %	99,4 %	0,6 %
Stadium II			
Stadium IIA	7,1 %	98,3 %	1,7 %
Stadium IIB	4,8 %	98,7 %	1,3 %
Stadium IIC	2,2 %	98,6 %	1,4 %
Stadium III			
Stadium IIIA	2,0 %	98,2 %	1,8 %
Stadium IIIB	2,5 %	99,0 %	1,0 %
Stadium IIIC	1,5 %	94,6 %	5,4 %
Stadium IV	4,9 %	entfällt	entfällt
Angaben des pU in Modul 3. AJCC: American Joint Committee on Cancer, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

Somit werden laut pU 1,5 % der diagnostizierten malignen Melanome in Stadium IIIC eingestuft und von diesen malignen Melanomen sind 5,4 % nicht resezierbar (vgl. Tabelle 18). Demzufolge seien lediglich 0,081 % der jährlich inzidenten Fälle der Subgruppe 1 zuzuordnen. Der Subgruppe 2 ordnet der pU alle inzidenten Fälle in Stadium IV zu, mithin 4,9 % der neu Erkrankten.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten in Subgruppe 3 geht der pU in 3 Schritten vor. (A) Zunächst geht der pU davon aus, dass aufgrund der kurzen Überlebenszeit eines rezidiven Patienten in Stadium IV die jährliche Todesursachenstatistik als Proxy dienen kann. (B) Der

pU addiert auf die Zahlen der Mortalität die 5-Jahres-Überlebensrate im AJCC Stadium IV von 11,5 %, um Patienten zu berücksichtigen, die nicht an der Krebserkrankung verstorben sind. (C) Zuletzt subtrahiert er die Anzahl der (erstmalig) inzidenten metastasierten Patienten, die bereits in Subgruppe 2 berücksichtigt wurden, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU präsentiert die Ergebnisse des epidemiologischen Modells auf Basis einer linearen Fortschreibung bis ins Jahr 2017. Es ist unsicher, ob die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in Zukunft wirklich gleichbleibend ansteigt, aus Gründen die in der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und in den veränderten Maßnahmen zur Früherkennung liegen. So bemerkte das RKI selbst bereits kritisch zu der eigenen Hochrechnung, dass „die Vorausberechnung für 2010 noch nicht die seit dem Jahr 2008 intensivierete gesetzliche Früherkennung von Hautkrebs ab[bildet], die zumindest vorübergehend zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz und damit auch Prävalenz führen dürfte“ [19].

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass sich im Jahr 2012 insgesamt 757 GKV-Patienten in der Zielpopulation befänden. Die Berechnung des pU zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten basiert nach Meinung des Instituts auf Unsicherheiten in der Herleitung (s.u.). Zudem berechnet der pU den Anteil der auf die BRAF-V600-Mutation getesteten Patienten auf Grundlage einer Schätzung der Jahresdurchschnittsrate der tatsächlich durchgeführten Tests für das Jahr 2011. Diese Herangehensweise widerspricht der späteren Darstellung des pU bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Seite 49, Modul 3 des Dossiers), wenn er mit Verweis auf Garbe et al. [20] die regelhafte Mutationstestung bestätigt. Der Anteil der BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten von 46 % ist vom pU einem Vortrag für die *American Society of Clinical Oncology* entnommen, der von einer Testung bei 312 Patienten mit nicht resezierbarem Stadium-IIIC und Stadium-IV-Melanom berichtet. Die vom pU mit 89 % angegebene Anzahl der GKV-Versicherten ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU's zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit einiger Unsicherheit behaftet. Insbesondere sieht das Institut die folgenden 3 Punkte als nicht schlüssig an: 1.) die Stadienbeschränkung auf Melanome in Stadium IIIC und IV; 2.) die Beschränkung der Nicht-resezierbarkeit auf Stadium IIIC; 3.) die Betrachtung von ausschließlich Neuerkrankten im Stadium IIIC.

Ad 1.): Die Stadieneinteilung des AJCC, welche vom pU herangezogen wird, umfasst in Stadium IIIA bereits lokoregionäre Mikrometastasen. Weiterhin gibt die Fachinformation, nach der Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom angezeigt ist, keine Beschränkung bezüglich jeglicher Stadieneinteilung vor [3]. So beschreibt Ernstoff bereits im Editorial zur BRIM3-Studie die

Erwartung, dass „[a]lthough little is known about the use of targeted adjuvant agents in patients undergoing surgery, it is now reasonable to consider testing of adjuvant vemurafenib in patients with high-risk stage II or III melanoma with the BRAF V600E mutation on the basis of the findings in the BRIM-3 study“ [21] (vgl. auch Garbe et al. [20]).

Ad 2.): Dass der pU die AJCC-Stadienverteilung für die Inzidenz beim Tumorregister München abfragt (Tabellen 3-6 des Dossiers; s. Reproduktion in Tabelle 18), sowie der Anteil der nicht resezierbaren Patienten auf einem US-amerikanischen Patientenregister beruht, ist aufgrund der gegenwärtigen Datenlage in Deutschland ein plausibles Vorgehen. Jedoch wurden vom pU die Daten nicht auf ihre Repräsentativität für die GKV-Zielpopulation hin besprochen und die Datenquellen nur teilweise belegt. Die Angaben sind aus Sicht des Instituts in ihrer Größenordnung plausibel. Es bleibt aber nach Meinung des Instituts unklar, warum vom pU Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in anderen Stadien als IIIC / IV – welche in der Tabelle ebenfalls ausgewiesen werden - unberücksichtigt blieben, da dies konträr zur Fachinformation steht, die keinerlei Stadienbeschränkung der Nicht-resezierbarkeit vorsieht [3].

Ad 3.): Aus der Fachinformation ist keine Beschränkung der Behandlung auf lediglich akut diagnostizierte Personen ersichtlich [3]. Zudem ist das vom pU konstruierte epidemiologische Modell mit einigen Mängeln behaftet, zumal die Rechenschritte nicht ausreichend dokumentiert worden sind.

Unter Berücksichtigung dieser Anmerkungen skizziert das Institut eine eigenständige Herleitung, basierend auf den Daten des pU. In Abweichung zum pU berücksichtigt das Institut die folgenden 3 Subgruppen zur genaueren Abschätzung der Patientenpopulation:

- Subgruppe 1 – neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III und IV);
- Subgruppe 2 – Rezidivfälle mit Fernmetastasen;
- Subgruppe 3 – prävalente Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (alle Stadien außer Stadium IV).

Auf Grundlage der Inzidenz von 17 975 Patienten für das Jahr 2009 [18] und unter Berücksichtigung der Verteilung in den Stadien I bis IV und des Anteils der nicht resezierbaren Patienten in Tabelle 18, ergibt sich für die Subgruppe 1 die folgende Verteilung: 881 neu erkrankte Patienten mit metastasiertem Melanom in Stadium IV (pU: 977); 1079 neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom in Stadium III (pU: nicht im Dossier erwähnt), wovon sich die nicht resezierbaren Patienten pro Stadium aufteilen in 6 für Stadium IIIA (pU: nicht im Dossier erwähnt), 4 für Stadium IIIB (pU: nicht im Dossier erwähnt) und 15 für Stadium IIIC (pU: 14).

Um eine Annäherung für die Subgruppe 2, die jährlichen rezidiven Fälle, vorzunehmen, wird die Todesursachenstatistik herangezogen. Im Jahre 2008 sind laut RKI 2500 Menschen am

malignen Melanom der Haut verstorben [22]. Hiervon sind die inzidenten Fälle, die in diesem Jahr verstorben sind, abzuziehen. Da die Ein-Jahres-Überlebenszeit in Stadium IV ungefähr 43 % [23] beträgt, waren ca. 1415 der Personen Rezidivfälle mit Fernmetastasen. Zählt man nun nur die Inzidenzen für Stadium IV (881) und die nicht resezierbaren Melanome in Stadium III (25) zusammen, errechnen sich 906 Patienten. Mit den rezidiven Fällen hinzu ergeben sich 2321 Patienten. Zählt man jedoch nicht nur die nicht resezierbaren sondern alle inzidenten Patienten in Stadium III (1079), wächst die Zahl auf 3374 Patienten, wobei eine Doppelzählung möglich ist (einige der inzidenten Patienten in Stadium III können Teil der Todesursachenstatistik sein welche in die Berechnung der rezidiven Fälle einfluss).

Weiterhin könnten bereits prävalente Patienten unter die GKV-Zielpopulation fallen, sofern diese nicht resezierbare oder metastasierte Melanome aufweisen (Subgruppe 3). Die 5-Jahres-Prävalenz für 2008, d. h. die Patienten die zwischen 2004 und 2008 an Krebs erkrankten, beträgt 65 100 [22]. Für den Anteil der Patienten, welche die Voraussetzungen für eine Behandlung erfüllen, wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Für diese aus Sicht des Instituts im Anwendungsgebiet von Vemurafenib teilweise enthaltene Population, lassen sich aufgrund der fehlenden Datenlage vom Institut keine Angaben ermitteln. Die komplette Anzahl würde jedoch eine deutliche Überschätzung darstellen, da die BRAF-V600-Mutation neben der Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Stadien und nach Resezierbarkeit unklar ist.

Unter Beachtung dieser Kommentare schätzt das Institut den Anteil der GKV-Zielpopulation mit BRAF-V600-Mutation auf 1382 als Untergrenze. Die Angabe des pU lag bei 757.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU schreibt, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit Vemurafenib einen erheblichen Zusatznutzen hätten. Die genaue Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Vemurafenib soll die Behandlung laut Fachinformation „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ [3]. Der pU zieht zur Abbildung das progressionsfreie Überleben aus der Zulassungsstudie heran. Für Dacarbazin bildet der pU die in der Fachinformation beschriebene Behandlungsdauer, welche sich „nach der patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit [richtet]“ [5], aus Gründen der Kongruenz ebenfalls über das progressionsfreie Überleben ab.

Die Vorgehensweise des pU für Vemurafenib ist bei Patienten in Stadium IIIC und IV plausibel. Das Institut gibt jedoch zu bedenken, dass die Messung des progressionsfreien Überlebens nicht auf Übertragbarkeit überprüft wurde, da die Krankheitsprogression in klinischen Studien engmaschiger durchgeführt wird als in der Versorgungsrealität; beispielsweise empfiehlt die deutsche Leitlinie, bildgebende Untersuchungen für Stadium III alle 6 Monate durchzuführen und für Stadium IV patientenindividuell [12].

Des Weiteren vernachlässigt das Vorgehen des pU bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass Patienten nach Einsetzen der Krankheitsprogression mit Dacarbazin weiterbehandelt werden könnten, da die Progression nicht notwendigerweise deckungsgleich ist mit der in der Fachinformation beschriebenen fehlenden patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine fach- und gebrauchsgetriebene Definition dieser patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit besteht jedoch nicht. Daher stellt die Herangehensweise des pU für Dacarbazin eine in ihrem Ausmaß nicht quantifizierte Unterschätzung der tatsächlichen Behandlungsdauer von Patienten in Stadium IIIC und IV dar.

Darüber hinaus stammen die Daten des progressionsfreien Überlebens beider Therapien aus der Zulassungsstudie, die Patienten im nicht resezierbaren Stadium IIIC und metastasiertem Stadium IV inkludierte. Eine Übertragung auf Patienten in anderen Stadien bedeutet aus der Sicht des Instituts eine Unterschätzung der Therapiedauer. Stattdessen ist für diese Stadien eine kontinuierliche Dauertherapie anzunehmen.

3.2.2 Verbrauch

Für Vemurafenib wurde vom pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation eine Tagesgesamtdosis von 1920 mg / m² angenommen [3]. Der Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich unter anderem nach der Körperoberfläche, daher sieht der pU von einer Angabe der Defined Daily Doses (DDD) ab. Stattdessen berechnet der pU die Körperoberfläche anhand der Dubois-Formel und der aktuellsten zur Verfügung stehenden Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009. Dieses Vorgehen ist aus Sicht des Instituts plausibel.

Bei der Dosierung für Dacarbazin von 1000 mg / m² alle 3 Wochen verwendet der pU Angaben aus der Zulassungsstudie von Vemurafenib. Laut Fachinformation von Dacarbazin ist für das Ein-Tages-Regime eine maximale Dosierung von 850 mg / m² alle 3 Wochen angezeigt, für das 5-Tages-Regime hingegen kann eine maximale Dosierung von 1250 mg / m² (250 mg / m² pro Tag) gegeben werden [5]. Die Angabe des pU liegt innerhalb dieses Bereichs. Eine adäquate Berechnung des Verbrauchs sollte sich in der Regel jedoch nach den Angaben der Fachinformation richten und wird entsprechend vom Institut berücksichtigt.

Für Patienten in Stadium IIIC und IV ist der Verbrauch dennoch als unvollständig anzusehen, da der Verwurf vom pU unberücksichtigt blieb. Dieser ist für Patienten in Stadium IIIC und IV, für die die Daten der Zulassungsstudie herangezogen wurden, für Vemurafenib mit 1-mal

am Ende der Behandlung, und für Dacarbazin für jeden Zyklus 1 Mal für das Ein-Tag-Regime bzw. 5-mal für das 5-Tage-Regime zu beachten. Bei der kontinuierlichen Dauertherapie für Patienten in den anderen Stadien ist von keinem Verwurf für Vemurafenib auszugehen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten sind in ihrer Darstellung transparent und übersichtlich. Für Vemurafenib findet sich die Preisberechnung des pU in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.03.2012 wieder. Für Dacarbazin gibt der pU die Kosten mittels Lauer-Taxe vom Stand des 15.01.2012 an. Dacarbazin wurde vom Institut mit dem wirtschaftlicheren Arzneimittel ausgewiesen, wobei zudem jeweils die preisgünstigste Wirkstärke für das betreffende Therapieregime berücksichtigt wurde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Für Patienten in Stadium IIIC und IV sind die Annahmen des pU zur Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und Jahr in ihrer Größenordnung nachvollziehbar. Die Einschränkung des pU, den validierten Test zur Bestätigung der BRAF-V600-Mutation als Routinediagnostik anzusehen, ist aus Sicht des Instituts plausibel [20]. Für Dacarbazin, ein Zytostatikum, ist die Infusion mit der EBM-Kennziffer 02101 statt 02100 zu berücksichtigen. Die Kosten der Infusion gilt es für jeden Behandlungstag des Ein- und 5-Tage-Regimes auszuweisen. Die Arzneimittelzubereitungskosten von Dacarbazin sind nicht zu berücksichtigen. Für Patienten in anderen Stadien rechnet das Institut mit veränderten Annahmen des pU unter der Voraussetzung einer kontinuierlichen Dauertherapie.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten der Patienten in Stadium IIIC und IV mit 57 659 € für Vemurafenib und 971 € für Dacarbazin. Diese Berechnungen sind zwar als unvollständig anzusehen, insbesondere da der Verwurf unbeachtet blieb, in ihrer Größenordnung aber dennoch plausibel wenn man die zu erwartende Überlebenszeit dieser Patientengruppe beachtet. Für Patienten unter kontinuierlicher Dauerbehandlung belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 131 356 € für Vemurafenib und 4757 bis 7774 € für Dacarbazin.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU errechnet für Vemurafenib einen Versorgungsanteil von 49,1 % der GKV-Zielpopulation. Die von Ernstoff formulierte Erwartung, dass Vemurafenib als adjuvante Therapie bereits in Patienten mit Hochrisiko-Melanom in Stadium II oder III bei BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden könnte [21], wird vom pU jedoch nicht erwähnt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Institut sieht die Angaben des pU zur Inzidenz und Prävalenz als unsicher an. Die vorgenommene Modellierung ist nicht ausreichend beschrieben. Die Einschränkung des pU auf Patienten mit nicht resezierbarem Stadium IIC und nicht resezierbarem oder metastasiertem Stadium IV scheint die tatsächlich behandelte Anzahl der Patienten zu unterschätzen, da die Fachinformation keine ausdrückliche Beschränkung auf ausschließlich diese Stadien vorsieht. Des Weiteren betrachtet der pU nur neu erkrankte Patienten im Stadium IIC, was vernachlässigt, dass Vemurafenib auch für prävalente Fälle geeignet ist.

Die Kostenberechnung weist kritische Stellen auf in Bezug auf die Behandlungsdauer, die Dosierung, den Verbrauch und die Zusatzkosten. Für Patienten mit nicht resezierbarem Stadium IIC und metastasiertem oder nicht resezierbarem Stadium IV sind die Angaben in ihrer Größenordnung dennoch plausibel. Für Patienten in anderen Stadien, bei denen unter Umständen von einer Dauertherapie ausgegangen werden muss, errechnete das Institut auf Basis der Angaben des Dossiers angepasste Jahrestherapiekosten pro Patient.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Vemurafenib, das als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen ist. Es wird eine Übersicht über die Wirkstoffklasse der Proteinkinase-Inhibitoren präsentiert – unabhängig vom jeweiligen Zulassungsstatus. Zudem beschreibt der pU den Wirkmechanismus von anderen Therapien, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet von Vemurafenib eingesetzt werden können, unabhängig davon, ob sie speziell für Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation zugelassen sind.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass für die Identifizierung von relevanten Studien zu Vemurafenib keine bibliografische Recherche erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Zusammenfassung Vemurafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen - SUE)
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Fachinformation, nach der Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom angezeigt ist, gibt keine Beschränkung bezüglich jeglicher Stadieneinteilung vor [3]. Auch aufgrund vielfältiger Hinweise in der wissenschaftlichen Fachliteratur erscheint es dem Institut, dass eine fach- und gebrauchsgetriebene Interpretation sowohl Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen in Stadium III als auch solche in Stadium IV berücksichtigt. Darüber hinaus ist der vom pU gemachte Ausschluss solcher Patienten mit nicht resezierbarem Melanom, die sich nicht in Stadium IIIC befinden, kritisch zu sehen, da dies konträr zur Fachinformation steht, die keinerlei Stadienbeschränkung vorsieht [3].

Für den Anteil der prävalenten Patienten, welche die Voraussetzungen für eine Behandlung erfüllen, wurden vom pU keine ausreichenden Daten vorgelegt. Für diese aus Sicht des Instituts im Anwendungsgebiet von Vemurafenib enthaltene Population, lassen sich aufgrund der fehlenden Datenlage keine Angaben ermitteln. Die komplette Prävalenz würde jedoch eine deutliche Überschätzung darstellen, da innerhalb dieser Patientenpopulation die BRAF-V600-Mutation neben der Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen AJCC-Stadien und ihre Nicht-resezierbarkeit unklar ist.

Tabelle 20: Anzahl der GVK-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation		Kommentar des Instituts
		Angaben des pU	Angaben des Instituts	
Vemurafenib	Zielpopulation gesamt	757 ^a	1382 ^b	Das Institut hält aufgrund der vom pU abweichenden Interpretation der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1382 ^b Patienten, auf Basis der verfügbaren Daten des Dossiers, als Untergrenze für plausibel. Der pU errechnete eine Anzahl von 757 ^a Patienten. Die angegebene Untergrenze berücksichtigt nicht die Prävalenz der Erkrankung, deren Anteil durch das Institut aufgrund der Daten im Dossier nicht quantifizierbar ist.
	davon:			
	Stadium III	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier ^c	442 ^b	
	Stadium IIIA (unresezierbar)	s.o.	147 (3) ^b	
	Stadium IIIB (unresezierbar)	s.o.	184 (2) ^b	
	Stadium IIIC (unresezierbar)	s.o. ^c	111 (6) ^b	
	Stadium IV	s.o. ^c	940 ^b	
Inzidenz, <i>de novo</i>	s.o. ^c	361 ^b		
Rezidive mit Fernmetastasen	s.o. ^c	579 ^b		
<p>a: Angaben des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. c: Keine aussagekräftige Angabe des pU für diese Subgruppe in der GKV-Zielpopulation. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation -positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	57 659 ^a – 131 356 ^b	Das Institut hält je nach Dauer der Behandlung Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen 57 977 € (Behandlungsdauer 160 Tage) und 131 356 ^b € (Behandlung als Dauertherapie) für plausibel.
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation -positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	971 ^a – 7774 ^b	Das Institut hält je nach Dauer der Behandlung Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen 834 bis 1311 € (Behandlungsdauer 160 Tage) und 4757 bis 7774 ^b € (Behandlung als Dauertherapie) für plausibel.
a: Angaben des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten durch den pU ist aus Sicht des Instituts unvollständig, insbesondere da der Verwurf unbeachtet blieb. Darüber hinaus stammen die Daten des progressionsfreien Überlebens beider Therapien aus der Zulassungsstudie, die lediglich Patienten im AJCC-Stadium IIIC und IV berücksichtig. Eine vom pU erfolgte Übertragung dieses progressionsfreien Überlebens auch auf Dacarbazin stellt für Dacarbazin eine in ihrem Ausmaß nicht-quantifizierbare Unterschätzung der tatsächlichen Behandlungsdauer dar.

Insgesamt beziffert der pU die Jahrestherapiekosten der Patienten in Stadium IIIC/IV mit 57 659 € für Vemurafenib und 971 € für Dacarbazin, eine in ihrer Größenordnung plausible Schätzung. Für Patienten unter kontinuierlicher Dauerbehandlung belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 131 356 € für Vemurafenib und 4757 bis 7774 € für Dacarbazin.

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

Anforderungen an die Diagnostik

Bevor mit der Anwendung von Vemurafenib begonnen wird, muss bei den Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600 Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Vemurafenib soll von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Vemurafenib soll bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

sind zu beachten für:

- *Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)- Nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)*
- *Neue primäre Melanome*
- *Leberschädigung*
- *Leberfunktionsstörung*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Lichtempfindlichkeit*

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

Die Pharmakokinetik von Vemurafenib kann durch Arzneimittel, die P-Glykoprotein (P-gp) inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 soll nach Möglichkeit vermieden werden. Eine alternative Behandlung mit weniger induzierendem Potenzial soll zur Erhaltung der Wirksamkeit von Vemurafenib in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate

Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Substanzen erhöhen und Dosisanpassungen sollen erwogen werden. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischem Fenster sollen erwogen werden.

Möglicherweise werden die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP2B6-Substraten verringert.

Bei Patienten mit Melanom ist bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin (CYP2C9) Vorsicht geboten.

Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib kann eine Auswaschzeit von mindestens 8 Tagen nötig sein.

Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vemurafenib die Exposition von anderen Arzneimitteln vergrößert, die über P-gp transportiert werden.

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der Glucuronidierung und/oder CYP3A4 kann zu einer suboptimalen Exposition von Vemurafenib führen und soll vermieden werden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt wird.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan zu Vemurafenib.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 27.04.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.
3. European Medicines Agency. Zelboraf: European Public Assessment Report; product information [Deutsch] [online]. 19.03.2012 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf.
4. Lipomed. Dacarbazin Lipomed: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 28.09.2010 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Ed). AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V.pdf.
9. Roche. An open label, multi-center, phase II study of continuous oral dosing of RO5185426 in previously treated patients with metastatic melanoma: study NP22657; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
10. Roche. A study to assess safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PLX4032 in patients with solid tumors: study PLX06-02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010; 46(2): 270-283.
12. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD et al. Kurzleitlinie: malignes Melanom der Haut. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(Suppl 1): S9-S15.
13. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. Cancer 2008; 112(10): 2249-2257.

14. Roche. A randomized, open-label, controlled, multicenter, phase III study in previously untreated patients with unresectable IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF mutation receiving RO5185426 or dacarbazine: study NO25026 - BRIM 3; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
15. European Medicines Agency. Zelboraf: rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical - assessment of the response to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.
16. European Medicines Agency. Zelboraf: European Public Assessment Report; assessment report [online]. 19.03.2012 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
18. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner); C43 malignes Melanom der Haut [online]. In: GEKID-Atlas. 11.2011 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C43&Year_from=2005&Year_to=2009&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on.
19. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 bis 2010. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28Ir8Y/PDF/23GSS31yB0GKUUhU.pdf.
20. Garbe C, Bauer J, Stadler J, Becker J, Hauschild A, Eigentler T et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! [online]. [Zugriff: 03.01.2012]. URL: <http://ado-homepage.de/V4/downloads/Mutationstestung-MM-JDDG.pdf>.
21. Ernstoff MS. Been there, not done that: melanoma in the age of molecular therapy. N Engl J Med 2011; 364(26): 2547-2548.
22. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf.
23. Soong SJ, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald J, Thompson J et al. Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC melanoma database. Ann Surg Oncol 2010; 17(8): 2006-2014.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Tüting, Thomas	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?