

**die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Vemurafenib**

Vom 6. September 2012

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>2</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3.	Verfahrensablauf .....	10
4.	Beschluss .....	12
5.	Anhang .....	18
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	18
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>22</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>24</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	29
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	57
5.3	Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie .....	68
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie.....	76
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	92
5.6	Stellungnahme des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	98
5.7	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb .....	107
5.8	Stellungnahme der Medac Pharma GmbH.....	116
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>120</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	120
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	145

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vemurafenib ist der 15. März 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 20. Februar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2012 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A12-08) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vemurafenib (Zelboraf®) gemäß Fachinformation:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten, die entweder mit nicht-resezierbarem oder mit metastasiertem Melanom diagnostiziert wurden und für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel  
Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:  
Lomustin, Dacarbazin
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B).
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Lomustin und Dacarbazin zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bisher eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Die Therapie ist palliativ. Dacarbazin gilt als Therapiestandard.
5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (BRIM3) vorgelegt. Bei der BRIM3-Studie handelt es sich um eine vergleichende, zweiarmlige, offene Phase-III-Studie. Im Prüfarm wurden die Patienten mit 2-mal täglich je 960 mg Vemurafenib behandelt; im Vergleichsarm alle 3 Wochen mit 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperober-

fläche Dacarbazin. Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) eingeschlossen. Daher kann innerhalb der Zielpopulation nur für diese Patienten eine Aussage zum Zusatznutzen gemacht werden.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (BRIM3) zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der BRIM3-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Die Einstufung als "Hinweis" trägt zudem weiteren Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung (siehe Abschnitt "Befristung").

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vemurafenib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.

In Betrachtung des Endpunktes "Gesamtüberleben" wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin als beträchtlich. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität liegen für Vemurafenib Daten zum patientenrelevanten Endpunkt "Visuelle Analogskala (VAS)-Schmerz" vor. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Folglich ist ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib für diesen Endpunkt nicht belegt. Unter der Behandlung mit Vemurafenib treten Schmerzen häufig als unerwünschtes Ereignis auf (entsprechend der Fachinformation von Zelboraf® sehr häufig: Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und/oder des Bewegungsapparates). Hinsichtlich der Beurteilung des Endpunktes "Schmerz" liegen keine Erkenntnisse vor, ob die in den Studien beobachteten Schmerzen durch die Therapie oder durch die Tumorerkrankung hervorgerufen wurden. Bezüglich der Morbidität wurden außer dem Endpunkt "Schmerz" keine Daten zu weiteren patientenrelevanten Symptomen, wie beispielsweise Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit und Fatigue, als separate Endpunkte erhoben.

Für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, FACT-M) lässt sich aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der FACT-M-Fragebogen besteht aus 6 Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden sowie eine Subskala

die chirurgische Melanombehandlung betreffend und eine Subskala für "additional concerns"). Der pharmazeutische Unternehmer hat die chirurgische Subskala nicht in den Fragebogen mit aufgenommen und somit einen verkürzten Fragebogen verwendet. Damit konnte der Gesamtscore für den Fragebogen nicht errechnet werden, weshalb die Auswertungen zum Gesamtscore als nicht valide angesehen werden. Die Ergebnisse für zwei der fünf Subskalen zeigten statistisch signifikante Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung. So war das Ergebnis für die Subskala "Physisches Wohlbefinden" zugunsten Vemurafenib (Gruppenunterschied 2,32 Punkte,  $p = 0,004$ ) und das Ergebnis für die Subskala "Emotionales Wohlbefinden" zugunsten Dacarbazin statistisch signifikant (Gruppenunterschied 1,38 Punkte,  $p = 0,004$ ).

Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant höher (durchschnittlich 10,3 vs. 4,5 Ereignisse je Patient) und es waren statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade von 3 oder höher betroffen, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" (insbesondere Ausschlag, Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Juckreiz und Hyperkeratose), "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen" (insbesondere Arthralgie), "Erkrankungen des Nervensystems" (insbesondere Kopfschmerzen), "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" (insbesondere Hautpapillome, Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und seborrhoische Keratose) und "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm. Unerwünschte Ereignisse der SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (insbesondere Zytopenien) traten dagegen im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant seltener auf als im Dacarbazin-Arm.

Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (12 % versus 0,3 %) und Keratoakanthome (8 % versus 0 %) dar. Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen werden für die Vemurafenib-Patienten in der Fachinformation umfangreiche Untersuchungen der Haut (dermatologische Untersuchung), des Kopfes und Halses, insbesondere der Mundschleimhaut und der Lymphknoten, Computertomographien des Brustkorbs sowie Untersuchungen der analen und vaginalen Schleimhäute empfohlen.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Überlebensdauer werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin fest.

#### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Vemurafenib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Vemurafenib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Eine Unsicherheit besteht aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010). Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit eines Wechsels in den Vemurafenib-Arm (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die Patienten nach dem ersten Datenschnitt weiter beobachtet. Die Auswertungen der Folgebeobachtung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als zweiter Datenschnitt (31. März 2011) und dritter Datenschnitt (3. Oktober 2011) bezeichnet. Aufgrund des frühen Cross-Overs nach dem ersten Datenschnitt wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Zum ersten Datenschnitt ist die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Therapiewechsler am geringsten. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. Um gesichertere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet. Der Einfluss der Therapiewechsel vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wird als konservativ eingeschätzt, weil dies eher zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Vemurafenib für den Endpunkt "Gesamtüberleben" führt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte "Schmerz" und "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" wird als hoch eingeschätzt, da es sich um subjektive Endpunkte bei offenem Studiendesign handelt sowie aufgrund des relativ geringen Anteils der für die Auswertungen zur Verfügung stehenden Patientenangaben.

Die Europäische Zulassungsbehörde hat für Vemurafenib die Auflage erteilt, bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von einem Jahr als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vemurafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 1400 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, kardiologische Reaktionen, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht-kutanen Plattenepithelkarzinomen und neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Lichtempfindlichkeit), soll bei der Behandlung mit Vemurafenib durch den behandelnden Arzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Mitbetreuung mit weiteren Fachärzten koordiniert werden.

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

In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on

Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht. Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage. Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2012). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Diagnostische Tests:

In Hinblick auf die Berücksichtigung der Kosten eines unmittelbar mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in Zusammenhang stehenden neuen diagnostischen Tests als zusätzlich notwendige GKV-Leistung ist der Stand vor Markteinführung des neuen Wirkstoffs maßgeblich. Eine Einstufung als Routinediagnostik ist zum Bewertungszeitpunkt nicht sachgerecht. Die Kosten für diagnostische Tests, deren Ziel die Prüfung der Voraussetzung zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ist, sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dem zu bewertenden Arzneimittel zuzurechnen.

Der Nutzen von Vemurafenib ist nur für Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Tumorstatus belegt. Vor Therapiebeginn mit Vemurafenib ist daher entsprechend der

Fachinformation regelhaft der Mutationsstatus mit einem validierten Test zu bestimmen. Etwa 50 % der Melanompatienten weisen das Merkmal BRAFV600-Mutation-positiv auf. Somit fallen pro Patient, der infolge der Testergebnisse Vemurafenib als Therapie erhält, die Kosten für zwei Mutationstests an. Entsprechend der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ist eine Mutationstestung keine Anwendungsvoraussetzung (Fachinformation Detimedec<sup>®</sup>, September 2010).

Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die Testung der BRAFV600E-Mutation liegt derzeit nicht vor. Die Berechnung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zur human-genetischen Testung zum "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation" (EBM-Ziffern 11320, 11321, 11322). Bei einem bundeseinheitlichen Punktwert von 0,035048 Euro pro EBM-Punkt ergeben sich für EBM-Ziffer 11320 27,34 Euro (Hybridisierung, 780 Punkte), für EBM-Ziffer 11321 22,08 Euro (Amplifikation mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), 630 Punkte) und für EBM-Ziffer 11322 100,41 Euro (Sequenzierung, 2865 Punkte). Als Methoden der Mutationsanalyse wird üblicherweise entweder eine PCR mit anschließender Sequenzierung angewendet (EBM-Ziffern 11321 + 11322 = 122,49 Euro) oder eine PCR mit anschließender Detektion mittels Sonden (EBM-Ziffern 11321 + 11320 = 49,42 Euro). Die zweite, sensitivere Methode weist nur spezifische Mutationen nach, was im vorliegenden Fall, dem spezifischen Nachweis der BRAFV600E-Mutation, angezeigt ist.

### 3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat mit Schreiben vom 10. Juni 2011, eingegangen am 16. Juni 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Januar 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 20. Februar 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vemurafenib ist der 15. März 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Februar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vemurafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Juni 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. August 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung 6. September 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juli 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2012 21. August 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. September 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### **4. Beschluss**

##### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib**

Vom 6. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. September 2012 (BAnz AT 09.10.2012) B1, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vemurafenib wie folgt ergänzt:**

## Vemurafenib

Beschluss vom: 6. September 2012  
In Kraft getreten am: 6. September 2012  
BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

	Effektschätzer [95%-KI], Vemurafenib vs. Dacarbazin	Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil, absolute Differenz <sup>2</sup>	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
1. Datenschnitt (30.12.2010)			
Gesamtüberleben (Median in Monaten)	HR 0,37 [0,26; 0,55]	9,23 vs. 7,75, AD = 1,5 Monate	< 0,001
2. Datenschnitt (31.03.2011)			
ohne Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,47 [0,35; 0,62]	nicht erreicht vs. 8,80	< 0,001
mit Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,44 [0,33; 0,59]	nicht erreicht vs. 7,89	< 0,001
3. Datenschnitt (03.10.2011)			
ohne Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,67 [0,54; 0,84]	13,2 vs. 9,9, AD = 3,3 Monate	< 0,001
mit Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,62 [0,49; 0,77]	13,2 vs. 9,6, AD = 3,6 Monate	< 0,001
<b>Morbidität</b>			

Schmerz (VAS) <sup>3,4</sup>	Gruppenunterschied: - 0,39	0,235	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-M <sup>4</sup> Gesamtscore	Eine valide Gesamtauswertung für den Gesamtscore wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.		
Unerwünschte Ereignisse <sup>5</sup>			
UE	RR 1,08 [1,04; 1,13]	97,0 % vs. 89,7 %	< 0,001
UE der CTCAE-Grade ≥ 3	RR 1,64 [1,33; 2,01]	50 % vs. 30,5 %	< 0,001
SUE	RR 2,05 [1,51; 2,79]	32,7 % vs. 16,0 %	< 0,001
Abbruch wegen UE	RR 1,33 [0,66; 2,69]	5,7 % vs. 4,3 %	0,446
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation)	RR 0,98 [0,87; 1,11]	63 % vs. 65 %	0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hyperkeratose)	RR 4,78 [3,74; 6,11]	90 % vs. 19 %	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie)	RR 2,82 [2,26; 3,52]	67 % vs. 24 %	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	RR 1,90 [1,50; 2,42]	45 % vs. 24 %	< 0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose)	RR 4,83 [3,26; 7,17]	43 % vs. 9 %	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR 1,88 [1,29; 2,75]	22 % vs. 12 %	< 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie)	RR 0,53 [0,35; 0,80]	10 % vs. 18 %	0,002

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A12-08 zu Vemurafenib.

<sup>2</sup> Absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>3</sup> Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala.

<sup>4</sup> Bis Zyklus 6 (ca. 15 Wochen seit Behandlungsbeginn).

<sup>5</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einer entsprechenden UE.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Zielpopulation: ca. 1400 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zelboraf® (Wirkstoff: Vemurafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 07.08.2012):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf)

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, kardiologische Reaktionen, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht-kutanen Plattenepithelkarzinomen und neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Lichtempfindlichkeit), soll bei der Behandlung mit Vemurafenib durch den behandelnden Arzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Mitbetreuung mit weiteren Fachärzten koordiniert werden.

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

In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht.

Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1890 mg	17 Zyklen <sup>1</sup>	1	17

<sup>1</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2920 Tabletten
Dacarbazin	1000 mg	1000 mg	34 Packungen

##### Kosten:

##### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2888,20 €	2516,55 € [2,05 € <sup>1</sup> ; 369,60 € <sup>2</sup> ]
Dacarbazin	179,29 €	122,95 € [2,05 € <sup>1</sup> ; 54,29 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2012

##### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient / Jahr	Kosten pro Einheit
Vemurafenib	Mutationstest	einmalig	2 <sup>1</sup>	ca. 50 € <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Etwa 50 % der Melanome sind BRAFV600-Mutation-positiv, daher sind zur Identifizierung eines Vemurafenib-Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig.

<sup>2</sup> Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die BRAF-Mutation-Testung liegt derzeit nicht vor; die Bezifferung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung.

### **Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	131.220,12 € ca. 100 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4.180,30 €

## **II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. September 2012 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 6. September 2013 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Anhang

### 5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 24. Oktober 2012  
BAnz AT 24.10.2012 B4  
Seite 1 von 4

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Vemurafenib**

Vom 6. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. September 2012 (BAnz AT 09.10.2012 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vemurafenib wie folgt ergänzt:

#### Vemurafenib

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

	Effektschätzer [95 %-KI], Vemurafenib vs. Dacarbazin	Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil, absolute Differenz <sup>2</sup>	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
1. Datenschnitt (30.12.2010)			
Gesamtüberleben (Median in Monaten)	HR 0,37 [0,26; 0,55]	9,23 vs. 7,75, AD = 1,5 Monate	< 0,001
2. Datenschnitt (31.03.2011)			
ohne Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,47 [0,35; 0,62]	nicht erreicht vs. 8,80	< 0,001
mit Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,44 [0,33; 0,59]	nicht erreicht vs. 7,89	< 0,001
3. Datenschnitt (03.10.2011)			
ohne Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,67 [0,54; 0,84]	13,2 vs. 9,9, AD = 3,3 Monate	< 0,001
mit Zensurierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,62 [0,49; 0,77]	13,2 vs. 9,6, AD = 3,6 Monate	< 0,001

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	Effektschätzer [95 %-KI], Vemurafenib vs. Dacarbazin	Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil, absolute Differenz <sup>2</sup>	p-Wert
<b>Morbidität</b>			
Schmerz (VAS) <sup>3, 4</sup>		Gruppenunterschied: - 0,39	0,235
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
FACT-M <sup>4</sup> Gesamtscore	Eine valide Gesamtauswertung für den Gesamtscore wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.		
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b>			
UE	RR 1,08 [1,04; 1,13]	97,0 % vs. 89,7 %	< 0,001
UE der CTCAE-Grade $\geq$ 3	RR 1,64 [1,33; 2,01]	50 % vs. 30,5 %	< 0,001
SUE	RR 2,05 [1,51; 2,79]	32,7 % vs. 16,0 %	< 0,001
Abbruch wegen UE	RR 1,33 [0,66; 2,69]	5,7 % vs. 4,3 %	0,446
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</b>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation)	RR 0,98 [0,87; 1,11]	63 % vs. 65 %	0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (Ausschlag, Alopezie, Lichtempfindlich- keitsreaktionen, Pruritus, Hyperkeratose)	RR 4,78 [3,74; 6,11]	90 % vs. 19 %	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (Arthralgie)	RR 2,82 [2,26; 3,52]	67 % vs. 24 %	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	RR 1,90 [1,50; 2,42]	45 % vs. 24 %	< 0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildun- gen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose)	RR 4,83 [3,26; 7,17]	43 % vs. 9 %	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR 1,88 [1,29; 2,75]	22 % vs. 12 %	< 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie)	RR 0,53 [0,35; 0,80]	10 % vs. 18 %	0,002

**Verwendete Abkürzungen:**

AD = absolute Differenz, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A12-08 zu Vemurafenib.

<sup>2</sup> Absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>3</sup> Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala.

<sup>4</sup> Bis Zyklus 6 (ca. 15 Wochen seit Behandlungsbeginn).

<sup>5</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einer entsprechenden UE.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 1 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zelboraf® (Wirkstoff: Vemurafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2012):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf)

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, kardiologische Reaktionen, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht-kutanen Plattenepithelkarzinomen und neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Lichtempfindlichkeit), soll bei der Behandlung mit



Vemurafenib durch den behandelnden Arzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Mitbetreuung mit weiteren Fachärzten koordiniert werden.

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

In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer [AJCC]-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht.

Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.

#### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1 890 mg	17 Zyklen <sup>1</sup>	1	17

<sup>1</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2 920 Tabletten
Dacarbazin	1 000 mg	1 000 mg	34 Packungen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2 888,20 €	2 516,55 € [2,05 € <sup>1</sup> ; 369,60 € <sup>2</sup> ]
Dacarbazin	179,29 €	122,95 € [2,05 € <sup>1</sup> ; 54,29 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient/Jahr	Kosten pro Einheit
Vemurafenib	Mutationstest	einmalig	2 <sup>1</sup>	ca. 50 € <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Etwa 50 % der Melanome sind BRAFV600-Mutation-positiv, daher sind zur Identifizierung eines Vemurafenib-Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig.

<sup>2</sup> Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die BRAF-Mutation-Testung liegt derzeit nicht vor; die Bezifferung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung.



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib	131 220,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	ca. 100 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4 180,30 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. September 2012 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 6. September 2013 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Februar 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Vemurafenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2012 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vemurafenib (Zelboraf®) gemäß Fachinformation:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin

- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B).

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Lomustin und Dacarbazin zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bisher eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Die Therapie ist palliativ. Dacarbazin gilt als Therapiestandard.

5. *Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.*

Mehrere Alternativen bestehen im vorliegenden Fall nicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten, die entweder mit nicht-resezierbarem oder mit metastasiertem Melanom diagnostiziert wurden und für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

## **2.2 Nutzenbewertung**

### **2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 3 bis 8.*

### **2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 8.*

### **2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seiten 8 und 9.*

### **2.2.4. Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seite 9.*

## **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Vemurafenib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vemurafenib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vemurafenib
- **Handelsname:** Zelboraf®
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

### Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2012

### Bemerkungen

- **Stellungnahmeverfahren**

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2012
- **Mündliche Anhörung:** 24.07.2012

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vemurafenib - 2012-03-15-D-029*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2012** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vemurafenib - 2012-03-15-D-029*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.07.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.07.2012 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.07.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

<p><b>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Vemurafenib</b></p>
--

Stand: 17.07.2012

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen<sup>1</sup> Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs)

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	06.07.2012
Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft (AKdÄ)	06.07.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	05.07.2012
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Onkologen (ADO)	05.07.2012
Novartis Pharma GmbH	05.07.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	06.07.2012
Bristol Myers Squibb	06.07.2012
Medac GmbH	06.07.2012

### 4 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Andre Hr. Dr. Knoerzer Hr. Dr. Mundel Hr. Prof. Dr. Ruof
Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft (AKdÄ)	Hr. Prof. Dr. Aulitzky Hr. Prof. Dr. Ludwig
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Onkologen (ADO)	Hr. PD Dr. Trefzer
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Thom
Bristol Myers Squibb	Hr. Dr. Muschaweck Fr. Slawik
Medac GmbH	Hr. Bahr Hr. Dr. Johannes

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib (Zelboraf®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20ff., S. 24ff.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG nimmt eine Bewertung des Zusatznutzen/Zusatzschaden-Verhältnisses von Vemurafenib vor. Der auf Ebene des Gesamtüberlebens festgestellte Zusatznutzen mit „erheblichem Ausmaß“ wird durch die Gegenüberstellung der Bewertung von selektierten Kategorien unerwünschter Ereignisse mit dem Ausmaß „erheblich“ auf die Gesamtbeurteilung „beträchtlich“ reduziert (S. 27). Der Algorithmus für diese Gesamtbeurteilung bleibt unklar.</p> <p>Zudem gibt es für diese Saldierung zwischen Nutzen und Schadenspotential keine rechtliche Grundlage:</p> <p>Nach § 35a Abs. 1 Satz 2 SGB V ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung zu bewerten. Zwar enthält das SGB V keine Legaldefinition des Zusatznutzens, aber § 2 Abs. 3 AM-NutzenV definiert den Nutzen als patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen wird nach § 2 Abs. 4 AM-NutzenV definiert als der Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. Eine Saldierung des festgestellten Zusatznutzens mit dem Nebenwirkungsrisikos eines Arzneimittels</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p><u>Zum Einwand "Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden":</u></p> <p>In der Nutzenbewertung von Vemurafenib stuft der G-BA in der Gesamtschau die Nebenwirkungen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar ein. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>findet daher in dieser Legaldefinition keine Grundlage. Vielmehr sieht § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV vor, dass der Zusatznutzen festgestellt wird als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gem. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV. Dass hier ohnehin Nutzen und Risiko von Vemurafenib im angemessenen Verhältnis zueinander stehen, ergibt sich zwingend aus der arzneimittelrechtlichen Zulassung, die auch für die sozialrechtliche Nutzenbewertung vorgreiflich ist (vgl. §§ 5 Abs. 3 Satz 2, 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV). Da folglich also die Saldierung unzulässig ist, ist auch die Herabstufung von „erheblich“ auf „beträchtlich“ unzulässig.</p> <p>Darüber hinaus widerspricht Roche der Einschätzung des IQWiG, wonach von einem „erheblichen“ Schadenspotential auszugehen sei, auch inhaltlich:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. bezüglich der Konsistenz der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf den Schaden</li> <li>2. bezüglich des Vorgehens bei der Feststellung des Schadenausmaßes</li> </ol> <p><b><u>Ad 1: Konsistenz der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf den Schaden</u></b></p> <p>In seine Dossierbewertung von Vemurafenib bezieht das IQWiG folgende Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs) ein:</p>	<p>Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p> <p><b><u>Ad 1: Einwand zur Konsistenz der ausgewählten Schadens-Endpunkte</u></b></p> <p>Grundsätzlich werden zur Bewertung der Nebenwirkungen die vom pharmazeutischen Unternehmer in den bewertungsrelevanten Studien untersuchten Endpunkte und Auswertungen zugrunde gelegt. Dabei werden neben den Standardkategorien "Gesamtrate an unerwünsch-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>2. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>3. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</li> <li>4. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>5. Raten häufiger unerwünschter Ereignisse</li> </ol> <p>Dabei stützt sich das IQWiG hier bei der Festlegung patientenrelevanter häufiger unerwünschter Ereignisse auf die Fachinformationen von Vemurafenib und Dacarbazin und begründet seine Auswahl mit der Einschätzung, „dass die Effekte auf der Ebene der Organsysteme die Effekte auf der Ebene der spezifischen Nebenwirkungen gut abbilden. [...] 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“.</p> <p>Betrachtet man die Herangehensweise des IQWiG bei der Bewertung des Schadens über bisherige Dossierbewertungen hinweg, so ergibt sich bzgl. der Auswahl der herangezogenen Endpunkte ein uneinheitliches Bild, wie im Folgenden für die bewerteten Dossiers in onkologischen Anwendungsgebieten beispielhaft gezeigt wird:</p>	<p>ten Ereignissen", "schwere und/oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse", "Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse" und gegebenenfalls "Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse" insbesondere auch die (für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie) jeweils wirkstoffspezifisch häufigen Nebenwirkungen bzw. die Nebenwirkungen von besonderem Interesse betrachtet.</p> <p>Studienübergreifend unterschiedliche Schadens-Endpunkte und w irkstoffspezifisch unterschiedliche Schadenspotenziale können zu unterschiedlichen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Schadens-Endpunkten führen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>						(wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	<b>UE / Wirkstoff</b>	<b>Abirateron- acetat (Zytiga)</b>	<b>Cabazitaxel (Jevtana)</b>	<b>Eribulin (Halaven)</b>	<b>Ipilimumab (Yervoy)</b>	<b>Vemurafenib (Zelboraf)</b>	
	<b>Gesamtrate</b>	x	x	x	x	x	
	<b>Grad 3</b>	x		x			
	<b>Grad 4</b>	x		x			
	<b>Grad ≥ 3</b>		x		x	x	
	<b>Todesfälle</b>	x					
	<b>Studienabbruch</b>	x	x	x	x	x	
	<b>Gesamtrate schwerwiegende UEs</b>	x	x	x	x	x	
	<b>UEs von speziellem Interesse</b>				Immunvermittelte Raten häufiger UEs (einschließlich Abbrüche, schwere und schwerwiegende UEs	Raten häufiger unerwünschter Ereignisse	
	<p>UE=unerwünschtes Ereignis</p> <p>Drei UE-Endpunkte werden konsistent berücksichtigt: (i) Gesamtrate UEs, (ii) UEs, die zum Therapieabbruch führten sowie (iii) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). Für alle anderen UE-Kategorien ist die Berücksichtigung inhomogen. Sie werden in etwa der Hälfte der Dossierbewertungen verwendet. Selbst bei Wirkstoffen</p>						

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit überschneidenden Anwendungsgebieten werden nicht dieselben UE-Endpunkte verwendet: So unterscheidet sich z.B. die Auswahl von UE-Endpunkten bei der Bewertung von Ipilimumab von jener von Vemurafenib in Bezug auf die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.</p> <p><b><u>Ad 2: Vorgehen bei der Feststellung des Schadenausmaßes</u></b></p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Dossierbewertung für den Komplex „unerwünschte Ereignisse“ fünf Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>2. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>3. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</li> <li>4. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>5. Raten häufiger unerwünschter Ereignisse</li> </ol> <p>Für alle Endpunkte wurde eine ausschließlich quantitative Methodik zu Schadensbewertung herangezogen. Die qualitative Komponente des Schadens wird vernachlässigt. Aus diesem Grund ist auch dem Ergebnis der Bewertung der Endpunkte 2. und 3. zu widersprechen:</p>	<p><b><u>Ad 2: Vorgehen bei der Feststellung des Schadenausmaßes</u></b></p> <p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor:</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>			
	<p><b><u>Ad Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></u></b></p> <p>Roche teilt die Bewertung des Endpunktes UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> mit „Hinweis auf einen erheblichen Schaden“ (S. 26) aus drei Gründen nicht:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Den Einfluss der Therapieabbrecher/-wechsler (sequentiell oder cross-over) auf den Endpunkt Gesamtüberleben gibt es auch für die Endpunkte zu den UEs. Vor diesem Hintergrund erscheint das Ergebnis zu den UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> borderline zu sein (obere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls bei 0,7495 bezogen auf die Relevanzgrenze von 0,75 (Tab. 12, S. 26)).</li> <li>2. Im Falle der UEs mit CTCAE-Grad=4 sind die Ergebnisse trotz der geringen Fallzahl signifikant zugunsten von Vemurafenib. Hier nutzt Vemurafenib mehr als es schadet. Für UEs mit CTCAE-Grad=5 ergibt sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden. Dies ist auch durch die geringe Fallzahl bedingt; allerdings deuten die Ergebnisse numerisch eher in Richtung Vorteil von Vemurafenib. Von den unerwünschten Ereignissen des Schweregrads 5 steht zudem kein Ereignis im Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung.</li> <li>3. Das Ergebnis dieser Analyse wird durch die Daten zum Grad 3 getrieben. Für die UEs mit Grad 3 bedarf es somit einer gesonderten Bewertung.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="271 1238 1400 1396"> <tr> <td data-bbox="271 1238 432 1396"></td> <td data-bbox="432 1238 712 1396"> <p>Anzahl Anzahl Patienten (Prozent) Total: Vemurafenib:</p> </td> <td data-bbox="712 1238 1400 1396"> <p>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert RR(inv): Invertiertes Ergebnis, zur Anwendbarkeit der vom IQWiG publizierten Grenzwerte</p> </td> </tr> </table>		<p>Anzahl Anzahl Patienten (Prozent) Total: Vemurafenib:</p>	<p>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert RR(inv): Invertiertes Ergebnis, zur Anwendbarkeit der vom IQWiG publizierten Grenzwerte</p>	<p><b><u>Ad Endpunkt "Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>"</u></b></p> <p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p>
	<p>Anzahl Anzahl Patienten (Prozent) Total: Vemurafenib:</p>	<p>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert RR(inv): Invertiertes Ergebnis, zur Anwendbarkeit der vom IQWiG publizierten Grenzwerte</p>			

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>336; Dacarbazin: 282 Quelle: (1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UEs mit CTCAE-Grad ≥3</td> <td>Vemurafenib: 168 (50) Dacarbazin: 86 (30)</td> <td>RR: 1.64 [1.33; 2.01] RR(inv.): 0.61 [0.5; 0.75 (0.7495)] p-Wert &lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>UEs mit CTCAE-Grad =3</td> <td>Vemurafenib: 163 (49) Dacarbazin: 4 (26)</td> <td>RR: 1.85 [1.48; 2.31] RR (inv.) : 0.54 [0.43; 0.68] p-Wert &lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>UEs mit CTCAE-Grad =4</td> <td>Vemurafenib: 13 (4) Dacarbazin: 22 (8)</td> <td>RR: 0.50 [0.25; 0.97] RR(inv.): - § p-Wert =0.034</td> </tr> <tr> <td>UEs mit CTCAE-Grad =5</td> <td>Vemurafenib: 6 (2) Dacarbazin: 6 (2)</td> <td>RR: 0.84 [0.27; 2.57] RR(inv.): - § p-Wert =0.759</td> </tr> </table>		336; Dacarbazin: 282 Quelle: (1)		UEs mit CTCAE-Grad ≥3	Vemurafenib: 168 (50) Dacarbazin: 86 (30)	RR: 1.64 [1.33; 2.01] RR(inv.): 0.61 [0.5; 0.75 (0.7495)] p-Wert <0.001	UEs mit CTCAE-Grad =3	Vemurafenib: 163 (49) Dacarbazin: 4 (26)	RR: 1.85 [1.48; 2.31] RR (inv.) : 0.54 [0.43; 0.68] p-Wert <0.001	UEs mit CTCAE-Grad =4	Vemurafenib: 13 (4) Dacarbazin: 22 (8)	RR: 0.50 [0.25; 0.97] RR(inv.): - § p-Wert =0.034	UEs mit CTCAE-Grad =5	Vemurafenib: 6 (2) Dacarbazin: 6 (2)	RR: 0.84 [0.27; 2.57] RR(inv.): - § p-Wert =0.759		
	336; Dacarbazin: 282 Quelle: (1)																	
UEs mit CTCAE-Grad ≥3	Vemurafenib: 168 (50) Dacarbazin: 86 (30)	RR: 1.64 [1.33; 2.01] RR(inv.): 0.61 [0.5; 0.75 (0.7495)] p-Wert <0.001																
UEs mit CTCAE-Grad =3	Vemurafenib: 163 (49) Dacarbazin: 4 (26)	RR: 1.85 [1.48; 2.31] RR (inv.) : 0.54 [0.43; 0.68] p-Wert <0.001																
UEs mit CTCAE-Grad =4	Vemurafenib: 13 (4) Dacarbazin: 22 (8)	RR: 0.50 [0.25; 0.97] RR(inv.): - § p-Wert =0.034																
UEs mit CTCAE-Grad =5	Vemurafenib: 6 (2) Dacarbazin: 6 (2)	RR: 0.84 [0.27; 2.57] RR(inv.): - § p-Wert =0.759																
<p>§: RR(inv) nicht berechnet, da Grenzwerte des IQWiG sonst nicht anwendbar sind. Das Ergebnis fällt in den Daten zugunsten von Vemurafenib aus, i.e. Vemurafenib nutzt mehr als es schadet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3, die das Ergebnis treiben, sind folgendermaßen definiert:</p> <p>“Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL”. (ADL: Activities of Daily Living, “;” ist als “oder” zu verstehen). (2)</p>																		

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegensatz zu unerwünschten Ereignissen des Schweregrads 4 (lebensbedrohlich) oder 5 (Tod) handelt es sich also um mittelschwere Ereignisse. Die Tatsache, dass es sich um mittelschwere Ereignisse handelt, steht nicht im Einklang mit dem vom IQWiG festgestellten „erheblichen“ Schaden für diesen Endpunkt.</p> <p><b><u>Ad Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</u></b></p> <p>Genauso wie die UEs Schweregrad <math>\geq 3</math> müssen auch die SUEs differenzierter betrachtet werden. Aufgrund der Legaldefinition (§ 4 Abs. 13 AMG) wird aus verschiedenen, für den Patienten nicht gleichwertigen Gründen aus einem unerwünschten Ereignis ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis:</p> <p>„Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Nebenwirkungen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die tödlich oder lebensbedrohend sind,</li> <li>- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen,</li> <li>- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen; [...].“</li> </ul> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus der Studie NO25026 (BRIM3) (Clinical Study Report, Datenschnitt 30. Dezember 2011) sind folgende Daten hinterlegt:</p>	<p><b><u>Ad Endpunkt "Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse"</u></b></p> <p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<table border="1" data-bbox="271 576 1400 871"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vemurafenib</th> <th>Dacarbazin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Safety population</td> <td>N = 336</td> <td>N = 282</td> </tr> <tr> <td>resolved w/o sequela</td> <td>126</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>resolved with sequela</td> <td>12</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>death</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>unresolved</i></td> <td>28</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td><i>unknown</i></td> <td>9</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Angegeben sind die einzelnen Ereignisse (mehrere pro Patient sind möglich), die überwiegende Zahl der als „unresolved“ klassifizierten Ereignisse wurde nach dem klinischen Cut-off am 30. Dezember als „resolved“ klassifiziert.</p> <p>Aufgrund dieser Darstellung wird deutlich, dass innerhalb der Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Schwerpunkt auf den SUEs liegt, die als „resolved w/o sequela“ bewertet wurden (die im Sinne der Legaldefinition somit im Wesentlichen den A spekt stationäre Behandlung abdecken). Richtigerweise werden diese aufgrund der initialen medizinischen Relevanz als „schwerwiegend“ eingeschätzten UEs konsequent weiter als SUEs berichtet. Obwohl sie anschließend ohne Folgen für den Patienten behoben wurden, ist die Klassifizierung als SUE neben der genannten initialen medizinischen Relevanz also hauptsächlich durch die Notwendigkeit einer stationären Behandlung bzw. deren Verlängerung gerechtfertigt.</p> <p>Bereits bei der Berücksichtigung der Häufigkeiten fällt bei der differenzierten Betrachtung der UEs <math>\geq 3</math> / SUEs auf, dass eine pauschale Betrachtung problematisch</p>				Vemurafenib	Dacarbazin	Safety population	N = 336	N = 282	resolved w/o sequela	126	32	resolved with sequela	12	7	death	4	5	<i>unresolved</i>	28	10	<i>unknown</i>	9	3
	Vemurafenib	Dacarbazin																					
Safety population	N = 336	N = 282																					
resolved w/o sequela	126	32																					
resolved with sequela	12	7																					
death	4	5																					
<i>unresolved</i>	28	10																					
<i>unknown</i>	9	3																					

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist und damit das Potential einer zu generischen Beurteilung hat. Es bleibt darauf hinzuweisen, dass auch diese Betrachtungsebene im Grunde der komplexen Sicherheitsfragestellung nicht ausreichend gerecht wird.</p> <p>Daher hält Roche generell eine rein rechnerisch-statistisch getriebene Bewertung von UEs für zu stark vereinfacht. Es muss die Art der UEs medizinisch gewertet und gewichtet werden. Die rein numerische Auswertung greift hier speziell bei grenzwertigen Häufigkeiten/Ergebnissen zu kurz.</p> <p><b><u>Beispielhafte qualitative Bewertung des kutanen Plattenepithelkarzinoms</u></b></p> <p>Sowohl was die Beurteilung gemäß Schweregrad 3<sup>1</sup> nach NCI CTCAE angeht als auch bezüglich der Beurteilung „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ wird das kutane Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) am häufigsten genannt. Daher wird dieses unerwünschte Ereignis beispielhaft zur qualitativen Beurteilung herangezogen.</p> <p>Dazu wird auf die Kriterien der Identifizierbarkeit, der Therapierbarkeit und der Reversibilität abgestellt:</p>	<p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p> <p><u>Ad: Bewertung der Nebenwirkung "kutanes Plattenepithelkarzinom"</u></p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (12 % versus 0,3 %) und Keratokeratome (8 % versus 0 %) dar. Aufgrund</p>

<sup>1</sup> Schweregrad 4 und 5 werden aus den oben genannten Gründen nicht weiter betrachtet.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zur Identifizierbarkeit:</i></p> <p>Die Identifikation ist über die in der Fachinformation genannten Maßnahmen gewährleistet.</p> <p>Überwachung des Auftretens von Hautveränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen (3).</li> <li>- Die Patienten sollen angewiesen werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren (3).</li> <li>- Das cuSCC trat gewöhnlich früh im Behandlungszyklus auf, im Mittel mit einer Zeit von 7 bis 8 Wochen bis zum ersten Auftreten. Von den Patienten, bei denen cuSCC auftrat, kam es bei ungefähr 33% zu einem mehr als einmaligen Auftreten, mit einem mittleren Zeitraum von 6 Wochen zwischen den Ereignissen (3).</li> </ul> <p>Histologische Abgrenzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden (3).</li> <li>- Die Herausforderung besteht in der histologischen Abgrenzung gutartiger Keratoakanthome von Plattenepithelkarzinomen (4).</li> <li>- Eine in Chapman et al. 2011 (5) angekündigte, nachträgliche Beurteilung der Proben aus der Studie NO25026 (BRIM3) (und zusätzlich der Studien NP22657</li> </ul>	<p>dieser möglichen Nebenwirkungen werden für die Vemurafenib-Patienten in der Fachinformation umfangreiche Untersuchungen der Haut (dermatologische Untersuchung), des Kopfes und Halses, insbesondere der Mundschleimhaut und der Lymphknoten, Computertomographien des Brustkorbs sowie Untersuchungen der analen und vaginalen Schleimhäute empfohlen (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Punkt 4 "Beschluss", Abschnitt 3, Seite 15).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(BRIM2) und NP25163 (BRIM4)) zeigt, dass von den ursprünglich als cuSCC klassifizierten Proben lediglich 4% tatsächlich ausschließlich Plattenepithelkarzinome sind. Damit liegt der Anteil erheblich niedriger als ursprünglich berichtet. Beim überwiegenden Teil (76%) handelt es sich um den gutartigen SCC-Keratoakanthom Subtyp sowie SCC mit gemischten Keratoakanthom Merkmalen (20%) [zur Publikation eingereicht beim J Natl Cancer Inst]. Das Keratoakanthom ist ein gutartiger Hauttumor, der sich unbehandelt spontan zurückbilden kann. Aufgrund der schwierigen Abgrenzbarkeit zum kutanen Plattenepithelkarzinom und weil die Möglichkeit einer malignen Transformation nicht auszuschließen ist, wird das Keratoakanthom ebenfalls operativ entfernt.</p> <p>Aufgrund dieser Maßnahmen ist die regelhafte und zuverlässige Identifikation dieser neuen Hautläsionen bei Vemurafenibpatienten gewährleistet. Eine Herausforderung ist lediglich in der genauen histologischen Abgrenzung der gesamten Hautläsion zu sehen.</p> <p><i>Zur Therapierbarkeit:</i></p> <p>Fälle von cuSCC, SCC-Keratoakanthom Subtyp sowie SCC mit gemischten Keratoakanthom Merkmalen werden im Normalfall durch einfache Exzision behandelt (3).</p> <p>Die Therapierbarkeit ist gegeben.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zur Reversibilität:</b></p> <p>In der Studie NO25026 (BRIM3) wurden fast alle als cuSCC klassifizierten Hautläsionen durch eine einfache Exision entfernt (5,6). Die Entfernung hatte in allen Fällen keine Folgen für den Patienten.</p> <p>Die Reversibilität ist gegeben.</p> <p>Eine vergleichbare qualitative Bewertung ist auch für die anderen UEs/SUEs (einschließlich guter Behandlungsmöglichkeit) möglich.</p> <p>Aufgrund dessen wird klar, dass qualitative klinische Parameter bei der Schadensbewertung zu berücksichtigen sind. Roche schlägt daher vor, die verwendeten oder vergleichbare Kriterien zur Beurteilung des Schadensausmaßes heranzuziehen.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p>Eine dossier-übergreifende (andere Produkte) Konsistenz bei der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte zum Schaden ist bisher nicht gegeben. Diese Konsistenz ist bei zukünftigen Bewertungen sicherzustellen.</p> <p>Eine ausschließlich quantitative Beurteilung des Schadens ist abzulehnen. Zudem muss die Operationalisierung des Zusatzschadens (sog. Ticagrelor-Tabelle) hinsichtlich der Definitionen von schweren/schwerwiegenden UEs sowie der Festlegung statistischer Grenzwerte diskutiert werden (7).</p> <p>Durch die qualitative Beurteilung wird deutlich, dass eine ausschließlich auf Häufigkeiten basierende Bewertung „erheblicher Schaden“ für Vemurafenib nicht</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gerechtfertigt ist. Aufgrund der von Roche implementierten Maßnahmen sieht auch das CHMP das Management der Plattenepithelkarzinome als adäquat an (8). Zudem gibt das CHMP folgende Einschätzung zum [niedrigen] Schadenspotential ab: „The Committee considered that although there was a risk of secondary neoplasms, most notably squamous cell carcinoma of the skin (cuSCC), the magnitude of the risk was likely to be <b>low</b>.“ (9)</p> <p>Durch Beschränkung der Therapie auf Melanompatienten, bei denen eine BRAF-V600 Mutation nachgewiesen wurde, wird zudem ein potentieller Schaden bei denjenigen Patienten ohne BRAF-V600 Mutation vermieden, die nicht von der Therapie profitieren würden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Nutzen und Schaden können in der Nutzenbewertung gemäß § 35a nicht aufgerechnet werden.</p> <p>Zudem kann die Feststellung eines geringen Schadenspotentials von Vemurafenib - insbesondere im Kontext der fatalen Grunderkrankung - nicht zu einer Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens von Vemurafenib führen.</p> <p>Vemurafenib zeigt [daher in der Gesamtschau] einen „erheblichen“ Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie.</p>	<p>unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p> <p>Vemurafenib ist für die Therapie bei BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten nicht zugelassen.</p> <p><i>siehe zu den einzelnen Einwänden weiter oben</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14f.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Roche begrüßt, dass das IQWiG der Einschätzung der Verzerrungspotentials der Studie NO25025 (BRIM3) gefolgt ist. Es wurde ein niedriges Verzerrungspotential für diese Studie attestiert.</p> <p>Die Einschätzung zum Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben teilt Roche jedoch nicht. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird vom IQWiG als hoch eingestuft wegen des Einflusses von Progress und damit verbundenen Therapiewechseln (S. 16). Obwohl die FDA Therapieabbrecher und -wechsler als einen möglichen Nachteil des Endpunktes Gesamtüberleben listet (ebenso wie die Berücksichtigung nicht krebsbedingter Todesfälle, die das IQWiG allerdings nicht bewertet hat) stellt die FDA demgegenüber fest, dass dies der verlässlichste und belastbarste Endpunkt in onkologischen Studien ist, wenn die Studien randomisiert sind (10).</p> <p>Die Einstufung des Verzerrungspotentials für das Gesamtüberleben erfolgt zudem für alle Datenschnitte gleichermaßen, obwohl der Anteil der Therapiewechsler (sequentiell nach Progress) sukzessive zunimmt. Die Therapiewechsler nach cross-over sind im ersten Datenschnitt (31. Dezember 2012) überhaupt nicht vertreten. Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG alle Datenschnitte hier gleich bewertet und nicht speziell dem ersten Datenschnitt nur ein geringes Verzerrungspotential bescheinigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Verzerrungspotential des ersten Datenschnitts (31. Dezember 2012) für den</p>	<p>Zum ersten Datenschnitt ist für den Endpunkt Gesamtüberleben die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Therapiewechsler am geringsten. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensurierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. Um gesichrtere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte 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 und war 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 drei Datenschnitte insgesamt zu einer höheren Anzahl von Therapiewechsler im Dacarbazin-Arm als im Vemurafenib-Arm. Der Einfluss der Therapiewechsel wird aber als konservativ eingeschätzt, weil dies eher zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Vemura-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt Gesamtüberleben ist als gering einzustufen.	fenib für den Endpunkt Gesamtüberleben führt. Die Europäische Zulassungsbehörde hat für Vemurafenib die Auflage erteilt, bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern. Auf dieser Grundlage wurde der Beschluss über den Zusatznutzen von Vemurafenib auf ein Jahr befristet.
S. 61	<p><b>Anmerkung:</b>  <u><b>Zielpopulation gemäß Zulassung (Interpretation in der Dossierbewertung)</b></u>            In der Dossierbewertung wird der Zulassungstext von Vemurafenib dahingehend interpretiert, dass auch Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in früheren AJCC Stadien als dem Stadium IIIc von der Zulassung abgedeckt seien. Begründet wird dies unter anderem mit Tabelle 3-6 aus Modul 3A. Auch zur Berechnung der Zielpopulation durch das IQWiG wird diese Tabelle verwendet.</p> <p><u><b>Validität der Daten zur Resezierbarkeit (kritische Auseinandersetzung mit Modul 3A, Tabelle 3-6 des Dossiers zu Vemurafenib)</b></u>            Roche beschreibt im Dossier zu Vemurafenib, dass keine deutschen Daten zur Nicht-Resezierbarkeit von Melanomen vorliegen. Um die nicht-resezierbaren Patienten für das Stadium IIIc überhaupt abschätzen zu können, hat Roche auf die Daten des „The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program“ zurückgegriffen. Diese Tabelle enthält auch Schätzer für die Nicht-Resezierbarkeit anderer Stadien als IIIc</p>	<p>In der BRIM3-Studie wurden gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht.</p> <p>Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.</p> <p>Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder IV. Dass die Schätzer mit einer deutlichen Unsicherheit behaftet sind, wird an den Angaben zu den Stadien IA und IB besonders deutlich:</p> <p>Stadium IA: 2,5%</p> <p>Stadium IB: 0,6%</p> <p>Beide Stadien unterscheiden sich gemäß Definition nur über Ulceration bzw. die Zunahme der Tumordicke um max. 1 mm, die für die Entscheidung der Resektion keine Rolle spielen. Die Abweichung in den Angaben dieser beiden Schätzer ist daher nur über die Unsicherheit des Gesamtdatensatzes zu erklären. Wie diese Unsicherheit zustande kommt, ist in der hinterlegten Datei (siehe Referenz) beschrieben (11).</p> <p><b><u>Behandlung in der klinische Praxis</u></b></p> <p>Kürzlich ist die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Konsultationsfassung) veröffentlicht worden (12). Die Testung auf eine BRAF-Mutation ist gemäß Leitlinie ab dem Melanomstadium III B gemäß AJCC vorgesehen. Des Weiteren wird ausgeführt: „Da diese Medikamente z. Zt. im Stadium der Fernmetastasierung oder bei chirurgisch nicht mehr resektablen Tumoren zum Einsatz kommen, soll eine Testung erst bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden“ (12). Beides belegt eindeutig, dass die Vemurafenibbehandlung erst in späten Stadien der Melanombehandlung vorgesehen ist.</p> <p>Ipilimumab (Yervoy®) hat hinsichtlich der zu behandelnden Melanomstadien einen mit Vemurafenib vergleichbaren Zulassungstext.</p>	<p>diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.</p> <p>Für den Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V wurde der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die oben aufgeführten Patientengruppen nicht separat bewertet.</p> <p>In gleicher Weise wird vom G-BA in der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ipilimumab in den Tragenden Gründen (Seite 7) das Nichtvorliegen von Untersuchungsergebnissen für vom Anwendungsgebiet umfasste Patientengruppen adressiert: "Neben den in der Fachinformation zu beachtenden Angaben sei</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vemurafenib „4.1 Anwendungsgebiete Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).“ (3): Ipilimumab: „4.1 Anwendungsgebiete YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.“ (13) In der Nutzenbewertung von Ipilimumab vertritt das IQWiG dagegen nicht die Position, dass Patienten in früheren Melanomstadien von der Zulassung abgedeckt sind.</p>	<p>insbesondere darauf verwiesen, dass das Anwendungsgebiet von Ipilimumab Patientengruppen umfasst, die nicht von der Zulassungsstudie abgedeckt sind und demnach keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab vorliegen. Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0 reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. [...]" (siehe Tragende Gründe zum Beschluss Ipilimumab, Abschnitt 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Seite 7).</p>
S. 39	<p><b>Anmerkung:</b> <b><u>Patientenrelevanz der Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen (ORR)</u></b> Das IQWiG stuft die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen (ORR) als Surrogatparameter unklarer Validität ein. In Ermangelung von Ausführungen von Roche zur Validierung dieser Endpunkte, lässt das IQWiG diese nicht in die gegenständliche Nutzenbewertung einfließen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Einstufung der Endpunkte PFS und ORR als sog. Surrogatparameter durch das IQWiG widerspricht Roche mit Nachdruck. Die genannten Endpunkte sind <b>per se</b> als patientenrelevante Endpunkte einzustufen. Insofern erübrigt sich die Notwendigkeit, diese Endpunkte individuell zu validieren. Folgerichtig waren entsprechende Aussagen nicht Gegenstand des von Roche eingereichten Dossiers. Roche hat die Endpunkte PFS und ORR letztlich nicht zur Begründung des im Dossier deklarierten „erheblichen“ Zusatznutzens für Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen. Dieses war jedoch einzig der Tatsache geschuldet, dass Roche bzgl. dieser Endpunkte von einem hohen V erzerrungspotential in der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) ausgehen musste. Vor dem Hintergrund dieser diametralen Positionen sieht Roche sich veranlasst, die maßgeblichen Argumente zur Begründung einer grundsätzlichen Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR zu benennen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle klinischen Endpunkte, die die Zeitspanne nach Heilung ohne Regelwidrigkeit bzw. bis zum „Wiederauftreten“ von Tumoren nach Entfernung (sofern möglich) oder aber das „morbiditätsbezogenem Überleben“ messen (also z.B. wie lange der Patient ohne Neutumore, bis zu einem Rezidiv oder mit vorhandenen Tumoren überlebt und nicht an den Auswirkungen der Krankheit stirbt), messen Effekte i.S.d. Behandlungsziel „Heilung“.</li> </ul> <p>Dies ergibt sich aus der Spiegelbildlichkeit von Heilung und behandlungsbedürftiger Krankheit im sozialversicherungsrechtlichen Sinn. Der Begriff der „Heilung“ wird durch die Spezifika der Krankheit und der Behandlungsbedürftigkeit geprägt. So haben bestimmte Krankheiten ein spezifisches Risiko der Folgeerkrankung oder Wiedererkrankung</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Rückfallrisiko). Der Erfolg einer Krankheitsbehandlung bemisst sich bei solchen Krankheiten auch danach, dass kein Rückfall (Rezidiv) stattfindet oder ein Rückfall möglichst weit hinausgeschoben wird. Daraus folgt, dass sich aus medizinischer Perspektive Heilung bei Krebs nicht nur im aktuellen „Nichtkranksein“ erschöpft, sondern im langfristigen Heilungserfolg des „Nichtwiedererkrankens“.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dem steht krankensicherungsrechtlich nicht entgegen, dass nach erfolgreicher Therapie kein regelwidriger Zustand i.S.d. § 27 Abs. 1 S. 1 SGB V mehr vorliegt. Aufgrund des Wiedererkrankungsrisikos und eventuell unentdeckter Kleinstmetastasen kann der Patient auch nach Beseitigung des regelwidrigen Zustandes durch OP oder Chemotherapie als weiterbehandlungsbedürftig (14), jedenfalls aber als kontrollbedürftig angesehen werden (15). Wer aber latent potenziell krank ist, ist noch nicht geheilt. Insofern ist auch der asymptomatische Zustand mit Wiedererkrankungsgefahr aufgrund der GKV-rechtlich anerkannten Behandlungs- bzw. Kontrollbedürftigkeit ein latenter Krankheitszustand. Eine „endgültige Heilung“ ist aus Perspektive der GKV noch nicht eingetreten.</li> <li>- Ist in der Zeit bis zum Rezidiv nun auch keine Symptomatik gegeben, stellt dies einen zusätzlichen Erfolg i.S. einer Linderung von Krankheitsbeschwerden dar. Vor dem Hintergrund des § 5 A bs. 7 H s. 1 N r. 1 A MNutzenV, der als „erheblichen Zusatznutzen“ eine „langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ anerkennt, lässt sich schwer nachvollziehen, weshalb der asymptomatische Ablauf einer mit „Rückfallrisiko“ behafteten Zeitspanne bis zum als Heilungszeitpunkt gesetzten Überlebenszeitraum nicht als</li> </ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden könnte.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Sowohl symptomatisches progressionsfreies Überleben als auch das asymptomatische progressionsfreie Überleben sowie die ORR sind ein Ziel i.S. der Behandlung einer Krankheit im sozialversicherungsrechtlichen Sinne. Endpunkte, die diese Zeitspanne messen, sind patientenrelevant, da sie unmittelbar den Effekt von „Heilung“ messen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>PFS und ORR werden unabhängig vom vorliegenden Zusatznutzen von Vemurafenib als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert.</p>	<p>Aus Sicht des G-BA sind die in der BRIM3-Studie auf der Grundlage von bildgebenden Verfahren erhobenen Studien-Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "Objektive Ansprechrate" (ORR) nicht per se patientenrelevant, sondern stellen Surrogatendpunkte dar.</p> <p>Der Zustand der Progressionsfreiheit ist nach Auffassung des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mit Heilung gleichzusetzen.</p> <p>Für Surrogatendpunkte ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Surrogatendpunkt Aussagen zulässt; die Validität ist entsprechend zu belegen (siehe 5. Kapitel, Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54 ff.	<p><b>Anmerkung:</b> <b><u>Berechnung der Zielpopulation über ein epidemiologisches Modell</u></b></p> <p>Der Stellungnahme ist eine noch detailliertere Beschreibung der Vorgehensweise bei der Erstellung des epidemiologischen Modells beigefügt.</p> <p>Dazu wurde die im Dossier hinterlegte Referenz „M3A_3-2_49_Roche-Pharma-AG_2011.pdf“ um einen weiteren Abschnitt ergänzt, der eine detaillierte Modellbeschreibung beinhaltet (16). Die bereits mit dem Nutzendossier eingereichten Quellen und Berechnungen wurden unverändert beibehalten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Angaben von Roche zur Zielpopulation gemäß des Nutzendossiers (n=757) sind zu berücksichtigen.</p>	<p>Der G-BA legt der Angabe der Patientenzahl in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Zielpopulation) für den Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p>
S. 29f.	<p><b>Anmerkung:</b> <b><u>Klassifikation: Endpunkt Schmerz</u></b></p> <p>Der Endpunkt Schmerz wird vom IQWiG abweichend vom Nutzendossier von Roche als Morbiditätsendpunkt klassifiziert. Dieser Klassifikation kann grundsätzlich gefolgt werden. Jedoch ist die Begründung für die Klassifikation nicht nachvollziehbar.</p> <p>In der Bewertung wird der Endpunkt Schmerz als einzelnes Symptom gewertet, das der Multidimensionalität des Konzeptes „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht gerecht wird (S. 29/30). Diese Einschätzung teilt Roche nicht, insbesondere unter</p>	<p>Der G-BA wertet den Endpunkt "Schmerz" (Erhebung über eine Visuelle Analogskala, VAS) als Einzelsymptom der Morbidität. Daneben wurde in der Studie BRIM3 das Auftreten von Schmerzen im Rahmen der Erhebung der Lebensqualität (FACT-M) miterfasst. Der Bewertung des Endpunktes "Schmerz" durch den G -BA wurden die Daten der Einzelerhebung (VAS) zugrunde gelegt, nicht die Ergebnisse zu den schmerzbezogenen Fragen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung der Bewertung des FACT-M Fragebogens seitens des IQWiG. Das IQWiG greift zur Bewertung der Lebensqualität 2 der 5 Dimensionen des FACT-M Fragebogens heraus und bewertet damit separat ebenfalls einzelne Dimensionen. Hier bleibt unklar, warum die Bewertung der „Dimensionalität“ unterschiedlich gehandhabt wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine Änderung der Bewertung erforderlich. Die allgemeine methodische Diskussion zu diesem Thema sollte jedoch an anderer Stelle geführt werden.</p>	<p>(GP4, M1, An10, M5, M13) des FACT-M.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung der Daten zur Lebensqualität wurden in der Nutzenbewertung die verschiedenen Dimensionen des FACT-M berücksichtigt und in ihrer Gesamtheit interpretiert.</p> <p>Zur Bewertung der Endpunktes "Schmerz" und "Lebensqualität" siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und B eschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 5 und 6.</p>
S. 7	<p><b>Anmerkung:</b> <b><u>Angemessenheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Wie im Dossier bereits erwähnt, hinterfragt Roche die Angemessenheit der Vergleichstherapie Dacarbazin.</p> <p>Am Beispiel Vemurafenib wird deutlich, dass bei der Durchführung von onkologischen Studien mit Überlebensvorteil ethische Problemstellungen auftreten, die die Durchführung erschweren bzw. unmöglich machen. In der Studie NO25026 (BRIM3) war bereits nach kurzer Zeit ein so deutlicher Wirksamkeitsvorteil festgestellt worden, dass die Studie auf Empfehlung des unabhängigen DSMB vorzeitig beendet wurde. Den Patienten im Kontrollarm wurde die Möglichkeit des Wechsels zu Vemurafenib ermöglicht, um ihnen nicht (länger) die hochwirksame Therapie mit Vemurafenib vorzuenthalten.</p>	<p>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und B eschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seite 4.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Ruof, Dr. Niko Andre, Dr. Thomas Mundel, Dr. Dietrich Knoerzer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dass dieses ethische Problem bereits in der Planung der Studie NO25026 (BRIM3) gesehen wurde, zeigt sich daran, dass in diesem Rahmen u. a. ein einarmiges Design der BRIM3-Studie diskutiert wurde (17).</p> <p>Dies stellt die ethische Angemessenheit der Vergleichstherapie Dacarbazin für Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem Melanom in Frage.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Vemurafenib ist in der Erstlinienbehandlung des BRAF-V600 Mutation positiven Melanoms im nicht resezierbaren Stadium IIIc oder im metastasierten Stadium IV als Solist zu sehen</p>	

## Literaturverzeichnis

- (1) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NO25026 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIc or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine, Seite 134. 2011.
- (2) National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. 28.5.2009.
- (3) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup>, Stand: Februar 2012. 2012.
- (4) Fritsch P. Haut. In: Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H (Hrsg.). Pathologie. 4. Auflage. Elsevier; 2008. S. 1025-53.
- (5) 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;364:2507-16.
- (6) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NO25026 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIc or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine, Seite 159. 2011.
- (7) IQWiG. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 29.9.2011.  
URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf). Abgerufen am: 5.7.2012.
- (8) European Medicines Agency. European public assessment report Zelboraf<sup>®</sup>. 15.12.2011.  
URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002409/WC500124400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf). Abgerufen am: 5.7.2012.
- (9) European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of first-in-class treatment for metastatic or unresectable melanoma, Press release. 16.12.2011.  
URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/12/WC500119378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/12/WC500119378.pdf). Abgerufen am: 5.7.2012.
- (10) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.  
URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. Abgerufen am: 5.7.2012.
- (11) Roche Pharma AG. SEER Datenbank Analyse zur Bestimmung der Resezierbarkeit bei malignem Melanom. 2011.
- (12) Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms" (Konsultationsfassung). 29.6.2012.  
URL: [http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/06/s3-ii-melanom\\_konsultationsfassung\\_v2-6-29-06-12.pdf](http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/06/s3-ii-melanom_konsultationsfassung_v2-6-29-06-12.pdf). Abgerufen am: 5.7.2012.
- (13) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA. Fachinformation YERVOY<sup>®</sup> 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand: Juli 2011. 2011.
- (14) Possinger K., Regierer Anne C. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin Band 1. 17. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 699-707.
- (15) Baier P. Zugang zum onkologischen Patienten. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin Band 1. 17. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 597-605.

(16) Roche Pharma AG. Technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell der Roche Pharma AG. 2012.

(17) Hoffmann-La Roche I. FDA Meeting minutes vemurafenib. 15.9.2009.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib, Nr. 133, A12-08, Version 1.0, 13.06.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</p>	<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Vemurafenib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurden bisher vorwiegend in palliativer Zielsetzung mit zytostatischer Monotherapie (z. B. Dacarbazin), Polychemotherapie oder kombinierten Protokollen (Zytokine plus Chemotherapie) behandelt. Durch Polychemotherapie oder kombinierte Protokolle konnte in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) jedoch keine Verlängerung des Überlebens erzielt werden. Auch experimentelle Vakzinierungen haben sich nicht bewährt (1).</p> <p>Die Neuerkrankungen für das maligne Melanom haben in den beiden letzten Jahrzehnten in Deutschland zugenommen (Prognose 2012: 17.600) (2). Das maligne Melanom im fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium IV nach American Joint Committee on Cancer, AJCC) ist auch heute noch eine unheilbare Erkrankung. Neue Wirkstoffe und Wirkprinzipien für die medikamentöse Therapie des</p>	

malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium werden deshalb dringend benötigt („unmet medical need“).

Vor ca. einem Jahr wurde mit Ipilimumab erstmals seit über 30 Jahren ein neuer Wirkstoff für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen – in der Europäischen Union (EU) allerdings nur in der Second-line-Therapie (3).

Vemurafenib ist bislang der einzige Wirkstoff, der eine Zulassung auch in der First-line-Therapie bei Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem malignem Melanom erhalten hat.

#### **Studiendesign und Population**

(IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.2.4.1, S. 36–37; 2.7.2.3.2, S. 34)

#### **Studiendesign**

Für die Zulassung von Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Hersteller eine offen durchgeführte, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (BRIM3) vorgelegt. Insgesamt wurden 675 nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600E Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom entweder mit Vemurafenib (n = 337; 960 mg zweimal täglich) oder Dacarbazin (n = 338; 1000 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen am Tag 1) behandelt. Bei der geplanten Zwischenanalyse (Dezember 2010) nach der Hälfte der erwarteten Todesfälle hatten die

Patienten der Vemurafenib-Gruppe ein deutlich geringeres Sterblichkeitsrisiko als Patienten der Dacarbazin-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,37; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,26–0,55;  $p < 0,001$ ). Auf der Basis der Daten zum Gesamtüberleben (OS) wurde auf Empfehlung des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) die Studie beendet und das Studienprotokoll so verändert, dass Dacarbazin-Patienten die Möglichkeit hatten in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (1. Datenschnitt: 30.12.2010) (4). Nach diesem 1. Datenschnitt wurde der patientenrelevante Endpunkt OS zu zwei weiteren Zeitpunkten (2. Datenschnitt: 31.03.2011, 3. Datenschnitt: 03.10.2011) beobachtet und ausgewertet. Die Studie wurde beendet und es liegen Ergebnisse zu allen Datenschnitten vor (5). Durch die Änderung des Studiendesigns (Crossover-Möglichkeit der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm) nahm die mögliche Verzerrung der Endpunkte zu.

#### Population

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

Etwa 50 % der malignen Melanome weisen die Mutation BRAF-V600 auf, davon 74–90 % BRAF-V600E und 15–25 % BRAF-V600K (5).

Die in der BRIM3-Studie aufgetretene Toxizität wurde im European Public Assessment Report

In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß AJCC-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der

	<p>(EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) als akzeptabel eingeschätzt und Vemurafenib eine positive „Benefit-Risk-Balance“ bescheinigt (4;5). Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib wurden allerdings in der BRIM3-Studie nur bei Patienten mit dem Genotyp BRAF-V600E ausreichend untersucht.</p> <p>Die Forderung des IQWiG nach der Vorlage von Daten zu Patientengruppen mit nicht resezierbaren Melanomen der Stadien AJCC I und II ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Melanome, die dem klinischen Stadium AJCC I oder II zugeordnet werden und eine so große Ausdehnung aufweisen, dass sie nicht resezierbar sind, stellen – wie auch in Tabelle 18 (Seite 55) des IQWiG Dossiers Nutzenbewertung aufgeführt – eine Rarität dar.</p> <p><b><u>Endpunkte</u></b> (IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.2.4.3, S. 38–42)</p> <p>Das IQWiG hat für die Nutzenbewertung folgende Endpunkte betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität (Gesamtüberleben)</li> <li>• Morbidität (Schmerz, erhoben mittels VAS-Schmerz)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>	<p>Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht. Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.</p> <p>Entsprechend dem Wortlaut des Anwendungsgebietes ("nicht resezierbare<u>m</u> <b>oder</b> metastasiertem Melanom"), umfasst dieses auch Patienten, mit nicht-resezierbarem nicht-metastasiertem Melanom, für die als Behandlungsoption eine Strahlentherapie infrage kommt, sowie Patienten mit resezierbarem metastasiertem Melanom (resezierter/resezierbarer Primärtumor und r esezierbare solitäre Metastasen) für die als potenziell kurative Behandlungsoption die Resektion infrage kommt. Diese Patienten stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar, sind jedoch formal vom Anwendungsgebiet umfasst. Für den B eschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V wurde der Zusatznutzen für diesen Patientengruppen nicht separat bewertet.</p>
--	--	---

	<p>(Subskalen des FACT-M-Fragebogens)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Gesamtraten häufiger unerwünschter Ereignisse (relevante Systemorganklassen).</li> </ul> <p>Der Auswahl und Einstufung der Endpunkte (d. h. patientenrelevanter Endpunkt versus Surrogatparameter) durch das IQWiG stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Dossierbewertung aus, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Validierung des Endpunkts PFS keine Unterlagen vorgelegt hat.</p> <p>Dies ist aber aus Sicht der AkdÄ erforderlich, da unter der Behandlung mit Vemurafenib bei den meisten Patienten nach relativ kurzen Zeiträumen (mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 5–7 Monate) Resistenzen auftreten, die das PFS und die Aussage zum Zusatznutzen beeinflussen können (5;6).</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.7.1, S. 28	AkdÄ	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Dacarbazin ist der am besten untersuchte Wirkstoff für die zytostatische Monotherapie metastasierter Melanome (1) und wurde deshalb auch in der für die Zulassung relevanten Studie (BRIM3) als Vergleichsmedikation gewählt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (Dacarbazin) wurde aus Sicht der AkdÄ richtig gewählt.</p>	
IQWiG Dossier Nutzenbewertung, 2.5,		<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das Ausmaß der positiven Effekte einer Therapie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin bei Patienten mit Melanom im Stadium IV wird vom IQWiG aufgrund</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p>

S. 24–27		<p>einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS als erheblich angesehen. Dieser Aussage stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Auf der anderen Seite stuft das IQWiG das Ausmaß der negativen Effekte von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin für die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) ebenfalls als erheblich ein. Das IQWiG empfiehlt aufgrund dieses Schadenpotenzials den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dacarbazin von erheblich auf beträchtlich herabzustufen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten bei der Bewertung der UE und SUE unter Vemurafenib folgende Punkte berücksichtigt werden:  Die unter Vemurafenib (sehr) häufig auftretenden UE sind vorwiegend Exantheme, eine erhöhte Photosensitivität und das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen oder Keratoakanthomen.  Die unter Gabe von Vemurafenib auftretenden, malignen epithelialen Tumore sind durch eine konsequente dermatologische Überwachung und Behandlung (z. B. Lichtschutz, dermatochirurgische Interventionen) gut therapierbar.  Plattenepithelkarzinome haben bislang zu keiner Metastasierung geführt (4). Zudem können die kutanen UE durch eine Dosisanpassung vermindert werden (7). Alle übrigen SUE treten selten auf.</p>	
----------	--	---	--

		<p>Die vorliegenden Daten der BRIM3-Studie zeigen, dass Vemurafenib die Überlebenszeit von Stadium IV-Patienten mit nachgewiesener V600-Mutation im BRAF-Locus signifikant verlängert. Vemurafenib bietet somit Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien eine neue Chance für ein verlängertes OS. Der rasche Wirkungseintritt von Vemurafenib innerhalb von wenigen Tagen verschafft Patienten und Arzt Zeit, weitere Therapiemöglichkeiten nach erneutem Progress der Erkrankung (z. B. Ipilimumab) in Erwägung zu ziehen (5). Bisher verstarben die meisten Patienten, z. B. nach Chemotherapie mit Dacarbazin, sehr rasch an ihrer fortgeschrittenen Tumorerkrankung (1).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die erhöhte Rate von SUE, insbesondere das sehr häufige Auftreten maligner kutaner Tumore, nicht endgültig zu beurteilen. Für die in der BRIM3-Studie untersuchten Patienten im Stadium IV (AJCC) scheint dies bei angemessener Überwachung und gegebenenfalls dermatochirurgischer Intervention eine akzeptierbare Toxizität darzustellen. Für eine in der Zukunft evtl. vorgesehene adjuvante Anwendung von Vemurafenib bei Patienten mit langer Lebenserwartung wäre dies jedoch eine beunruhigende und schwerwiegende Nebenwirkung.</p> <p>Bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist – wie oben z. T. bereits ausgeführt – zu berücksichtigen, dass derzeit noch substantielle Unsicherheit besteht hinsichtlich der mittel- und</p>	
--	--	--	--

		<p>langfristigen Wirksamkeit von Vemurafenib. Gründe hierfür sind vor allem das hohe Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten und die relativ kurze Nachbeobachtung in der BRIM3-Studie, aber auch die bei den meisten Patienten nach kurzen Zeiträumen auftretende Resistenz gegenüber der Behandlung mit Vemurafenib.</p> <p>Bei Abwägung aller vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der Vorgaben zum methodischen Vorgehen schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Schadenpotenzials (Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich) an.</p> <p><b>Fazit</b>  Unter Berücksichtigung der positiven (Verlängerung des OS) und negativen (erhöhte Rate an UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und an SUE) Effekte stimmt die AkdÄ der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit DTIC zu: <b>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</b></p> <p>Die Bewertung kann allerdings nur eine vorläufige sein. Angesichts der vorliegenden Daten bestehen aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt substantielle Unsicherheiten, die eine definitive Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib erschweren.</p>	<p>Zusammenfassend wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib auf Basis der Kriterien in § 5 A Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt es sich gemäß § 5 A Abs. 7 i.V.m. § 2 A Abs. 3 A M-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.</p> <p>Der G-BA stuft die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar ein. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Der G-BA befristet den Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von einem Jahr als ausreichend angesehen (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 4 bis 8).</p>
--	--	---	---

## Literaturverzeichnis

1. Garbe C: Epidemiologie von Hauttumoren - Malignes Melanom. In: Szeimies R-M, Hausschild A, Garbe C et al. (Hrsg.): Tumoren der Haut. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010; 79-86.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Malignes Melanom der Haut:  
[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/kid\\_2012\\_c43.pdf;jsessionid=23317976B229F34F772E8F66E3DE8D92.2\\_cid292?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c43.pdf;jsessionid=23317976B229F34F772E8F66E3DE8D92.2_cid292?__blob=publicationFile). Zuletzt geprüft: 6. Juli 2012.
3. EMA: Yervoy<sup>®</sup> (ipilimumab): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002213/WC500109302.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf).  
EMA/CHMP/557664/2011; Stand: 19.05.2011. Zuletzt geprüft: 2. Juli 2012.
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
5. EMA: Zelboraf<sup>®</sup> - vemurafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002409/WC500124400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf). Doc.Ref.:  
EMA/200986/2012. Stand: 15. Dezember 2011.
6. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366: 707-714.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Melanoma (BRAF V600 mutation positive, unresectable metastatic) - Vemurafenib: Appendix B: Vemurafenib for the treatment of unresectable locally advanced or metastatic BRAFV600 mutation-positive malignant melanoma - Final Scope:  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13579/57337/57337.pdf>. Proposed Health Technology Appraisal; London: NICE, November 2011. Zuletzt geprüft: 15. Juni 2012.

### 5.3 Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	05.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib
Stellungnahme von	Gesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel. 030.27 87 60 89 - 0  
Fax: 030.27 87 60 89 - 18  
info@dgho.de

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

### Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

5. Juli 2012

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

### Vemurafenib

**IQWiG Bericht Nr. 133, veröffentlicht am 15. Juni 2012**  
**Vorgangsnummer 2012-03-15-D-029**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
  3. 1. Chemotherapie
  3. 2. Immuntherapie
  3. 3. Molekular-gezielte Therapie
    3. 3. 1. *BRAF* Mutation
    3. 3. 2. *CKIT* Mutation
  3. 4. Therapie-Algorithmus
4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib
  4. 1. Einfluss von Vemurafenib auf die Überlebenszeit
  4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 3. Einfluss von Vemurafenib auf andere Patienten-relevante Endpunkte
    4. 3. 1. Progressionsfreies Überleben
    4. 3. 2. Remissionsraten
    4. 3. 3. Lebensqualität
    4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Vorsitzender  
Dr. med. Friedrich Overkamp

Sekretär und Schatzmeister  
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397  
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754  
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF  
info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Vemurafenib als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist die sechste Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Mit den dort angewandten Methoden werden sowohl der Einfluss von Vemurafenib auf das Gesamtüberleben der Patienten als auch das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse jeweils als ‚erheblich‘ eingestuft. Insgesamt kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Vemurafenib für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ‚beträchtlich‘ ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ist sehr Methoden-orientiert durchgeführt. Wesentlicher inhaltlicher Kritikpunkt ist:

- Für die Gewichtung von Wirkung (Verlängerung der Überlebenszeit) versus Nebenwirkung (Toxizität Grad 3/4) fehlt eine wissenschaftlich begründete Methodik.

Dieser Kritikpunkt zieht sich wie ein roter Faden durch die bisher durchgeführten Nutzenbewertungen. Die Bewertung von Nebenwirkungen ist essenziell bei onkologischen Patienten, insbesondere in der Palliativsituation, aber auch bei kurativen Ansätzen und bei anderen Erkrankungen. Ein Fortschritt in der Qualität der IQWiG-Berichte ist in diesem Punkt nicht erkennbar.

## 2. Einleitung

Die Inzidenz des Melanoms hat sich in Deutschland seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht. Bei Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr ist das Melanom die häufigste, bei Männern dieser Altersgruppe die zweithäufigste Krebserkrankung. In der Krebsmortalität aller Altersgruppen steht das Melanom bei Frauen an 6. Stelle und bei Männern an 8. Stelle [1].

In der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es in den letzten Jahrzehnten keine großen Fortschritte gegeben. Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab und Vemurafenib wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen. Gleichzeitig wurde mit der *CKIT* Mutation eine weitere Subgruppe von Patienten identifiziert, für die eine molekular-gezielte Therapie in Frage kommt.

## 3. Stand des Wissens

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom stehen Substanzen mit verschiedenen Wirkprinzipien zur Verfügung.

### 3.1. Chemotherapie

Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuelleren, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten. Weitere Remissions-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch in der

Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Melanoms zugelassen.

### 3.2. Immuntherapie

Das Melanom war – zusammen mit dem Nierenzellkarzinom - über lange Jahre der einzige solide Tumor, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Wirksame und akzeptierte Formen der Immuntherapie sind

- adjuvant
  - hochdosiertes Interferon (IFN) alpha oder mit pegyliertem IFN alpha bei Patienten in einem Hochrisiko-Stadium
- palliativ
  - Interferon alpha (in Deutschland nicht zugelassen)
  - Interleukin-2 (in Deutschland nicht zugelassen)
  - Ipilimumab (zugelassen für die Zweitlinientherapie) [2]

### 3.3. Molekular-gezielte Therapie

Die molekular-gezielte Behandlung ist ein neues Konzept der medikamentösen Tumorthherapie. Für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind bisher zwei Ansätze verfügbar:

#### 3.3.1. BRAF Mutation

Bei 40-50% der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF* Onkogen nachweisbar, bei etwa 95% als *BRAF* V600E oder V600K. Diese Mutationen führen zu Aktivierung der MEK Proteine (MEK1 und 2) und konsekutiv der MAP Kinasen. Zugelassen ist Vemurafenib. Ein weiterer BRAF Inhibitor ist Dabrafenib. In einer kürzlich vorgestellten, randomisierten Phase II Studie lagen die Remissionsraten bei 53%, das mittlere progressionsfreie Überleben bei 5,1 Monaten [3]. Ebenfalls wirksam ist Trametinib, ein oraler MEK Inhibitor. In einer Phase III Studie bei bisher unbehandelten Patienten lag die Remissionsrate bei 22% vs 8% im Dacarbazin-Arm, die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit bei 4,8 vs 1,5 Monaten. Auch die Überlebensrate war nach 6 Monaten signifikant höher unter Trametinib [4].

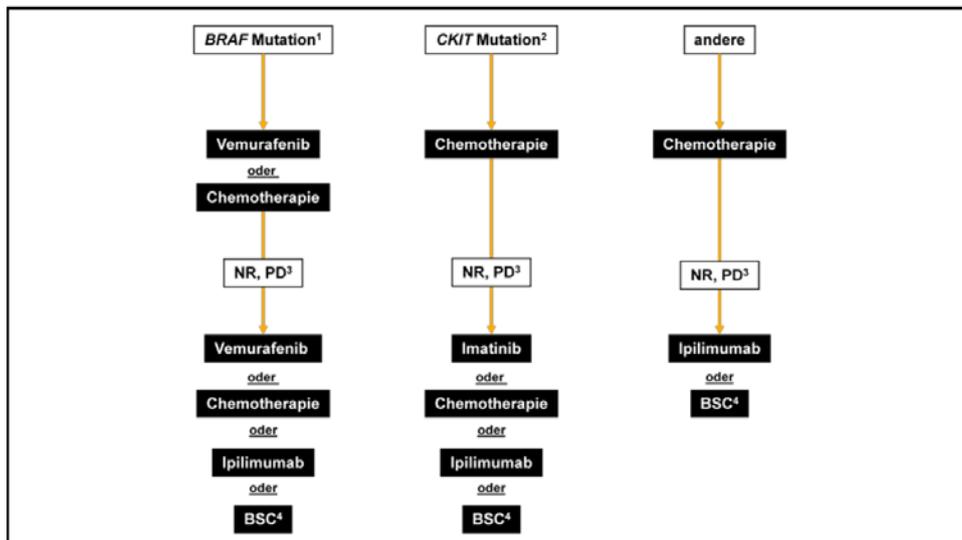
#### 3.3.2. CKIT Mutation

*CKIT* Mutationen werden bei 1-5% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom beobachtet, gehäuft bei Primärlokalisation in den Schleimhäuten und den Akren. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde zuerst für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie mit *ABL/BCR* Translokation, später für Patienten mit Gastrointestinalem Stromazelltumor und *CKIT* Mutation zugelassen. Beim fortgeschrittenem Melanom und *CKIT* Mutation (vor allem L576P oder K642E) führt die Therapie mit Imatinib in Phase II Studien bei über 50% der Patienten zu einer Krankheitskontrolle [5].

### 3.4. Therapie-Algorithmus

Ein aktueller Therapie-Algorithmus für die Erstlinien- und Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom**



#### 4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Vemurafenib mit Dacarbazin zu vergleichen. Das entspricht der Praxis. Die im letzten Jahr publizierten Daten einer randomisierten Studie zum Vergleich von Dacarbazin + Ipilimumab vs Dacarbazin zeigen zwar eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Kombinationstherapie gegenüber dem bisherigen Standard [6]. Da Ipilimumab in dieser Kombination in Deutschland nicht zugelassen ist, ist es für die aktuelle Nutzenbewertung keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

##### 4. 2. Einfluss von Vemurafenib auf die Überlebenszeit

Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung war eine randomisierte Studie zum Einsatz von Vemurafenib in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In einer 1:1 Randomisierung wurden Vemurafenib und Dacarbazin verglichen [7]. In dieser Studie war die Überlebensrate nach 6 Monaten im Vemurafenib- signifikant höher als im Dacarbazin-Arm. Daten zur mittleren Überlebenszeit lagen zum Zeitpunkt der Erstpublikation nicht vor, wurden auch bisher nicht in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht.

##### 4. 3. Einfluss von Vemurafenib auf andere Patienten-relevante Endpunkte

###### 4. 3. 1. Progressionsfreies Überleben

Das mittlere progressionsfreie Überleben im Vemurafenib-Arm war mit 5,3 vs 1,6 Monaten signifikant länger als im Dacarbazin Arm. Diese Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um mehr als das Dreifache der Kontrollgruppe ist nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

Eine distinkte Gruppe von Langzeitüberlebenden in kompletter Remission ist – anders als unter Formen der Immuntherapie wie Ipilimumab – unter Vemurafenib bisher nicht erkennbar.

#### 4. 3. 2. Remissionsraten

48% der Patienten im Vemurafenib erreichten eine Remission. Ein vergleichbares Ergebnis wurde bisher von keiner anderen zugelassenen Substanz bei Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht. Die Remissionsrate unter Dacarbazin lag nur bei 5%, niedriger als in früher publizierten Studien. Dieser Effekt entspricht dem Trend aktuell vergleichbarer Studien und ist am ehesten auf die standardisierte Anwendung verbesserter, bildgebender Diagnostik zurückzuführen.

#### 4. 3. 3. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität waren nicht Gegenstand der Erstpublikation der BRIM-3 Studie. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und im IQWiG Bericht sind Daten der mit dem FACT-M Fragebogen erhobenen Parameter enthalten. Formal fällt auf, dass deutlich weniger Patienten im Dacarbazin-Arm den Fragebogen ausgefüllt haben. Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich beim körperlichen Wohlbefinden zugunsten von Dacarbazin. Der absolute Unterschied von 0,3 Skalenpunkten (22,1 vs 21,8) ist klinisch nicht relevant.

#### 4. 3. 4. Nebenwirkungen

Vemurafenib wird oral appliziert. Es ist insgesamt gut verträglich. Hauptnebenwirkung sind hyperproliferative Hautveränderungen einschl. Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen. Sie treten bei bis zu 25% der Patienten in einer mittleren Zeit von 8 Wochen auf [5]. Die Rate von Therapie-assoziierten Todesfällen wurde in der Publikation der BRIM-3 Studie nicht beschrieben.

Das IQWiG hat in seinem Bericht die Nebenwirkungen als ‚erheblich‘ bewertet. In der Zusammenschau wurde dadurch der Gewinn an Überlebenszeit auf ‚beträchtlich‘ herabgestuft.

Eine identische Art der Gewichtung ‚aus Sicht des Instituts‘ war in der Nutzenbewertung bereits bei Cabazitaxel und bei Ipilimumab eingesetzt worden, mit nicht validierter Methodik und einem im endgültigen G-BA Beschluss zu Cabazitaxel sehr kritisch zu hinterfragenden Ergebnis. Die Rate Therapie-assoziierten Todesfälle lag in der Cabazitaxel-Studie bei 5%. Sie lag in der Ipilimumab-Studie bei 2,1%, in der Vemurafenib wurden keine Therapie-assoziierten Todesfälle angegeben.

Es ist dringend erforderlich, die Gewichtung unterschiedlicher Nebenwirkungen transparent zu bewerten. Die Gleichsetzung aller Nebenwirkungen wird der klinischen Situation nicht gerecht. Therapie-assoziierte Mortalität ist eine eigene Kategorie. Auch sind belastende und irreversible Nebenwirkungen anders zu bewerten als gut beherrschbare unerwünschte Ereignisse und Laborveränderungen.

Die jetzige Gewichtung wird dem Anspruch einer nachprüfbaren, methodisch sauberen und wissenschaftlich fundierten Nutzenbewertung nicht gerecht.

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

**Zu Punkt 1: Gewichtung von Wirkung versus Nebenwirkung**

Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor:

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss", Abschnitt 2.1, Seite 6).

**Zu Punkt 4.3.1: Progressionsfreies Überleben**

Aus Sicht des G-BA sind die in der BRIM3-Studie auf der Grundlage von bildgebenden Verfahren erhobenen Studien-Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "Objektive Ansprechrate" (ORR) nicht per se patientenrelevant, sondern stellen Surrogatendpunkte dar.

Für Surrogatendpunkte ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Surrogatendpunkt Aussagen zulässt; die Validität ist entsprechend zu belegen (siehe 5. Kapitel, Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4).

**Zu Punkt 4.3.4: Nebenwirkungen**

*siehe zu Punkt 1*

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## 5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage 2010; 36 – 39, 2010
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466)
3. Hauschild A, Grob AA, Demidov LV et al.: Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-mutated melanoma. ASCO 2012, Abstract LBA 8500. [http://abstract.asco.org/AbstView\\_114\\_96291.html](http://abstract.asco.org/AbstView_114_96291.html)
4. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421)
5. Flaherty KT, Sosman JA, Atkins MB: New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. ASCO Educational Book: 524-530, 2012. <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000524.PDF>
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1104621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621)
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.*

Prof Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender

Dr. med. Friedrich Overkamp  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Sekretär und Schatzmeister

#### 5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie

Datum	04.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib/Zelboraf
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Erarbeitet von Prof. Dr. D. Schadendorf (Universitätsklinikum Es-sen) und Prof. Dr. M. Weichenthal (Universitätsklinikum Schleswig- Holstein) in Kooperation mit dem übrigen Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sowie Prof. Dr. C. Garbe (Tübingen) und Prof. Dr. A. Hauschild (Kiel)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Jahrzehnten frustraner Versuche, neue Behandlungsmöglichkeiten für das fortgeschrittene Melanom zu etablieren, ist Vemurafenib nach der im Vorjahr zugelassenen Substanz Ipilimumab erst das zweite neu zugelassene Arzneimittel, das beim metastasierten malignen Melanom eine signifikante Überlebensverlängerung bewirkt.</p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Dossierbewertung den Zusatznutzen des Präparates "aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" insgesamt von "erheblich" auf "beträchtlich" herab.</p> <p>Das IQWiG hat hier weitgehend schematisch unerwünschte Wirkungen gegen den therapeutischen Nutzen aufgewogen, ohne zu berücksichtigen, dass die konkreten Nebenwirkungen im wesentlichen weder lebensbedrohlich noch stark belastend waren. Für die in dieser Indikation behandelten Patienten mit einer fortgeschrittenen lebensbedrohlichen Tumorerkrankung stellt eine solche Abwägung aus der Sicht der ADO <b>kein</b> adäquates Vorgehen dar.</p>	<p>Zusammenfassend wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.</p> <p>Der G-BA stuft die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar ein. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 4 bis 7).</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ADO möchte ihrem Standpunkt Ausdruck geben, dass der Einsatz von Vemurafenib für Patienten mit BRAF-mutiertem metastasierten Melanom bei einem akzeptablen Nebenwirkungsspektrum von erheblichem Nutzen ist und dass die schematische Abwertung der Überlebensverlängerung wegen unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) ohne deren detaillierte Bewertung nicht akzeptabel erscheint.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14 bzw. S.38 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Vemurafenib hat das IQWiG eine Liste von patientenrelevanten Endpunkten zusammengestellt. Als Morbiditätsendpunkte zieht das IQWiG lediglich die Endpunkte „Schmerz“ und „Nebenwirkungen“ heran. Diese Liste greift aus Sicht der ADO zu kurz.</p> <p>Im Therapiealltag des Melanompatienten im metastasierten Stadium haben sowohl das Tumorsprechen als auch das progressionsfreie Überleben überragende Bedeutung, zumal diese Endpunkte in Studien über formale Kriterien operationalisiert wurden (1).</p> <p>Daher verfolgt die ADO die vom IQWiG geführte Diskussion, das</p>	<p>In Hinblick auf die Dimension Morbidität wurden in der BRIM3-Studie außer dem Endpunkt "Schmerz" keine Daten zu weiteren patientenrelevanten Symptomen, wie beispielsweise Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit und Fatigue, als separate Endpunkte erhoben. Dies ist aus Sicht des G-BA zu bemängeln.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben per se als Surrogatparameter abzuqualifizieren, mit großer Sorge.</p> <p>Die Forderung nach Validierung dieser Endpunkte, z.B. des progressionsfreien Überlebens über das Gesamtüberleben, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, berücksichtigt jedoch nicht die besondere Situation des Melanompatienten. In der Melanomtherapie sind sowohl das Tumoransprechen als auch das progressionsfreie Überleben (siehe unten) als klinisch relevant anzusehen. Sie sind keine Surrogate, die über einen anderen Endpunkt validiert werden müssen. Dies soll im Folgenden näher erläutert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Klinische Relevanz des Tumoransprechens in der Melanomtherapie:</u> Das IQWiG argumentiert, die mittels Bildgebung festgestellte Größenveränderung der Zielläsionen besäße keine Patientenrelevanz. Durch die</li> </ul>	<p>Was die Bewertung der Patientenrelevanz der in der BRIM3-Studie untersuchten Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "Objektive Ansprechrates" (ORR) betrifft, so ist aus Sicht des G-BA die auf der Grundlage von bildgebenden Verfahren festgestellte Verringerung oder das Nichtzunehmen der Größe des vorhandenen Tumors und/oder vorhandener Metastasen nicht per se patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie mit BRAF-Inhibitoren kann aber neben dem über diagnostische Bildgebung meßbaren Metastasenrückgang auch vom Patienten selbst ein im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie oftmals rasches „Wegschmelzen“ von Metastasen nahe der Körperoberfläche beobachtet werden. Dies ist zeitgleich mit einer Besserung des Allgemeinzustandes verbunden. Der Patient kann wieder Zeit bei seiner Familie verbringen und z.B. Sport treiben. Das ist als klinisch relevant anzusehen.</p> <p>- <u>Klinische Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Melanomtherapie:</u> Die klinische Relevanz des PFS in der Melanomtherapie ist differenziert zu betrachten. Die Zeit, die der Patient ohne Progression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann und der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind klinisch</p>	<p>Wirkt sich der Rückgang des Tumors und/oder der Metastasen positiv auf das emotionale und/oder körperliche Wohlbefinden des Patienten aus bzw. führt zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes, so sind diese Auswirkungen gegebenenfalls patientenrelevant, nicht jedoch das Messergebnis per se. Insofern stellen die Studien-Endpunkte PFS und ORR, jeweils radiographisch erhoben, aus Sicht des G-BA Surrogatendpunkte dar, die entsprechend auf einen wahren (patientenrelevanten) Endpunkt zu validieren sind. Dies wären in den vom Stellungnehmer angeführten Beispielen die Verbesserung der Lebensqualität (über die Verbesserung des emotionalen/körperlichen Wohlbefindens) und die Verringerung der Morbidität (über die Verbesserung des Allgemeinzustands).</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevant. Dies war bei Melanompatienten durch unzureichende Therapieoptionen bisher nur selten zu beobachten. Seit der Einführung neuer Wirkstoffe zur Melanombehandlung ist diese Beobachtung aber kein Einzelfall mehr, sondern die Regel in der Therapie des metastasierten Melanoms. Deshalb ist auch das progressionsfreie Überleben grundsätzlich als klinisch relevant anzusehen. Die ADO stimmt zu, dass die klinische Relevanz eines progressionsfreien Überlebens von wenigen Tagen oder Wochen der Diskussion bedarf. Aus Sicht der ADO ist jedoch ein PFS von mehreren Monaten sicher klinisch relevant. Die Diskussion sollte daher nicht um die Validierung als Surrogatparameter geführt werden, sondern auch darum, ab welcher Dauer das PFS als klinisch relevant einzustufen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Einbeziehung des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens als patientenrelevante Endpunkte.</b>	<i>siehe zu den einzelnen Einwänden weiter oben</i>
S.4 S.21, S.24, S.27, S.51, S.63	<p>Anmerkung: Beleglage.</p> <p>Bei der Beurteilung der Beleglage hat das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden drei Kategorien entwickelt (2): Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. Diese stellen im Wesentlichen auf die Anzahl der vorhandenen Studien ab. Das Schema wird unabhängig von der Indikation, in welcher das Arzneimittel bewertet wird, angewandt.</p> <p>Die ADO geht davon aus, dass die konkreten Kategorien sowie deren Definition im klinischen Alltag keine bedeutende Rolle spielen. Der Begriff „Hinweis“ stellt dennoch ein Problem dar. Es ist angesichts der Eindeutigkeit der Ergebnisse nicht zu erwarten und</p>	<p>Die Evidenzgrundlage zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit (Aussagesicherheit) des Zusatznutzens bildet die BRIM3-Studie.</p> <p>Bei der BRIM3-Studie handelt es sich um eine vergleichende, zweiarmige, offene Phase-III-Studie. Im Prüfarm wurden die Patienten mit 2-mal täglich je 960 mg Vemurafenib behandelt; im Vergleichsarm alle 3 Wochen mit 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Dacarbazin. Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) eingeschlossen. Daher kann innerhalb der Zielpopulation nur für diese Patienten eine Aussage zum Zusatznutzen gemacht werden.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (BRIM3) zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der BRIM3-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Die Einstufung als "Hinweis" trägt zudem weiteren Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch ethisch kaum zu vertreten, dass die eine vergleichbare Population erneut gegenüber Dacarbazin oder einem vergleichbaren Präparat in einer prospektiv-randomisierten Studie untersucht wird.</p> <p>Aus Sicht der ADO ist der Vorteil von BRAF-Inhibitoren über Dacarbazin durch die BRIM-3 Studie bewiesen. (3) Eine kürzlich publizierte Phase-III Studie zu einem weiteren BRAF-Inhibitor ergab im wesentlichen kongruente Ergebnisse. (4) In der demnächst erscheinenden evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms wird die Therapie mit BRAF-Inhibitoren gemäß der Zulassung mit dem Empfehlungsgrad A und E evidenzlevel 1b empfohlen. (5)</p> <p>Konkret heißt es bezüglich der medikamentösen Tumorthherapie im Stadium IV: "Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden". Der Standpunkt der interdisziplinären Fachkreise zum Einsatz dieses</p>	<p>Eine Unsicherheit besteht aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010). Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit eines Wechsels in den Vemurafenib-Arm (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die Patienten nach dem ersten Datenschnitt weiter beobachtet. Die Auswertungen der Folgebeobachtung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als zweiter Datenschnitt (31. März 2011) und dritter Datenschnitt (3. Oktober 2011) bezeichnet. Aufgrund des frühen Cross-Overs nach dem ersten Datenschnitt wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Zum ersten Datenschnitt ist die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Therapiewechsler am geringsten. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. Um gesichertere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet. Der Einfluss der Therapiewechsel vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wird als konservativ eingeschätzt, weil dies eher zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Vemurafenib für den Endpunkt "Gesamtüberleben" führt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittels beim malignen Melanom ist damit eindeutig.</p> <p>Die vormalige Erstlinientherapie Dacarbazin ist überall dort, wo BRAF-Inhibitoren zugelassen sind, verdrängt worden. Die Geschwindigkeit, in der die neuen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität des Melanompatienten Einzug gehalten haben, ist ein deutliches Zeichen dafür, dass ihr Einsatz einen echten Fortschritt in der Therapie darstellt.</p> <p>Dieser klare Standpunkt der Fachgesellschaften und der behandelnden Ärzteschaft wird durch die Begrifflichkeit „Hinweis auf einen Zusatznutzen“, der in der Kommunikation verwendet wird, möglicherweise in Frage gestellt, was im Sinne der Versorgungsnotwendigkeit für die betroffenen Patienten nicht akzeptabel erscheint.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Die Formulierung "Hinweis auf Zusatznutzen" ist in den</b></p>	<p>Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte "Schmerz" und "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" wird als hoch eingeschätzt, da es sich um subjektive Endpunkte bei offenem Studiendesign handelt sowie aufgrund des relativ geringen Anteils der für die Auswertungen zur Verfügung stehenden Patientenangaben.</p> <p>In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.</p> <p>Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht.</p> <p>Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.</p> <p>Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>einschlägigen Passagen durch "belegter Zusatznutzen" zu ersetzen.</b>	Die Europäische Zulassungsbehörde hat für Vemurafenib die Auflage erteilt, bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern. Auf dieser Grundlage hat der G-BA den Beschluss über den Zusatznutzen von Vemurafenib befristet, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und B eschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 7 bis 8).
S. 36	Anmerkung:  Interpretation der Patientenpopulation in der Zulassung.  In der Dossierbewertung zu Vemurafenib interpretiert das IQWiG die Zulassung von Vemurafenib dahingehend, dass die Nicht-Resezierbarkeit auch auf frühere Stadien (als die in den Studien geprüften AJCC Stadien IIIc und IV) übertragbar sei, für die es keine ausreichende Evidenz zum Einsatz von Vemurafenib gebe.  Für den Einsatz außerhalb des nicht-resezierbaren Stadiums IIIc	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Stadiums IV gibt es in der Tat derzeit <u>keine</u> Evidenz. Aus Sicht der ADO ist ein primär therapeutischer Einsatz von Vemurafenib außerhalb dieser Stadien jedoch auch nicht erforderlich, da in den frühen AJCC-Stadien I/II sowie IIIA und IIIB die Resektion Therapie der Wahl ist und bis auf wenige Einzelfälle auch problemlos umsetzbar ist.</p> <p>Bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom wäre die Vemurafenibtherapie als adjuvante Therapie zu sehen, die von der aktuellen Zulassung nicht abgedeckt ist. Nach Wissen der ADO strebt der Hersteller von Vemurafenib in der Zukunft eine Erweiterung der Zulassung für die adjuvante Therapie bei komplett resezierten Hochrisikostadien an. Zuvor ist allerdings die entsprechende Evidenzgrundlage für den adjuvanten Einsatz von Vemurafenib zu schaffen.</p> <p>Entsprechend enthält die in Kürze zu publizierende S3 Leitlinie zum malignen Melanom auch keinerlei optionale Empfehlung zum</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einsatz von Vemurafenib in den AJCC-Stadien I/II sowie IIIA und IIIB. Für Einzelfälle, in denen ein Primärtumor aufgrund der Ausdehnung oder Lokalisation nicht resektabel sein sollte, empfiehlt die Leitlinie die Bestrahlungstherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Entsprechende Passage (unter 2.7.2.4.1) streichen oder inhaltlich lediglich auf eine nicht relevante Unschärfe in der Fachinformation abstellen</b></p>	<p><i>Ergebnis nach Prüfung siehe Seite 85</i></p>
S. 20 f. S.63	<p>Anmerkung: Nutzen/Risiko Bewertung. Bei Vemurafenib ist - analog zur Dossierbewertung beispielsweise für Ipilimumab - der Nutzen der Therapie durch eine Aufrechnung mit dem Schaden herabgestuft worden. Dabei stützt sich das IQWiG bei der Beurteilung des Schadens auf einen statistischen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich der Gesamtraten der unerwünschten Wirkungen. Was eine solche Nebenwirkung konkret für den Patienten bedeutet und welche hohe Relevanz sie für den behandelnden Arzt bei der Therapieentscheidung hat, wird nicht näher analysiert und bewertet.</p> <p>Vielmehr wird die Relevanz über Begriffe aus dem Arzneimittelrecht wie „schwerwiegend“ (§4 Abs. 13 S atz 2 A MG) oder über die Schweregradeinteilungen, die zum Zwecke der Studiendurchführung konzipiert wurden (6), bewertet, ohne dass bei der Definitionserfüllung eine "schwerwiegende" Relevanz für den Patienten gegeben sein muß.</p> <p>So bleibt im Besonderen unberücksichtigt, dass Nebenwirkungen leicht therapierbar sein können: ein Plattenepithelkarzinom oder Keratoakanthom der Haut beispielsweise kann zumeist einfach in Lokalanästhesie und ohne gravierende Folgen für den Patienten entfernt werden, ohne überhaupt die Therapie der Grunderkrankung unterbrechen zu müssen. Es sei auch betont,</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass für Vemurafenib keine therapiebedingten Todesfälle berichtet wurden.</p> <p>Dementsprechend sollte aus Sicht der ADO eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht allein dem IQWiG überlassen werden, sondern wesentlich dem G-BA in Zusammenarbeit mit den Fachkreisen zukommen. Dazu ist der Aufbau einer Plattform für den Austausch nachvollziehbarer Verfahren und Maßstäbe für die Risiko-Nutzen-Abwägung in der Onkologie wünschenswert und anzustreben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Die entsprechenden Passagen sollten dahingehend geändert werden, dass der zusätzlichen Schaden im Vergleich zum Zusatznutzen in seinem Ausmaß nicht mehr als "erheblich", sondern als "akzeptabel" oder "begrenzt" dargestellt wird</b></p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor: In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p>

## Literaturverzeichnis

1. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009,45, 228-247
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0. Version vom 23.09.2011. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
3. P. B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert, J. B. Haanen, P. Ascierto, J. Larkin, R. Dummer, C. Garbe, A. Testori, M. Maio, D. Hogg, P. Lorigan, C. Lebbe, T. Jouary, D. Schadendorf, A. Ribas, S. J. O'Day, J. A. Sosman, J. M. Kirkwood, A. M. Eggermont, B. Dreno, K. Nolop, J. Li, B. Nelson, J. Hou, R. J. Lee, K. T. Flaherty and G. A. McArthur, Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *The New England journal of medicine*, 2011, 364, 2507-2516.
4. A. Hauschild, J. J. Grob, L. V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, P. Rutkowski, C. U. Blank, W. H. Miller, Jr., E. Kaempgen, S. Martin-Algarra, B. Karaszewska, C. Mauch, V. Chiarion-Sileni, A. M. Martin, S. Swann, P. Haney, B. Mirakhur, M. E. Guckert, V. Goodman and P. B. Chapman, Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, *Lancet*, 2012.
5. S3-LEITLINIE "DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DES MELANOMS" Version 2.6 vom 29.06.2012, Konsultationsfassung. URL: [http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/06/s3-ii-melanom\\_konsultationsfassung\\_v2-6-\\_29-06-12.pdf](http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/06/s3-ii-melanom_konsultationsfassung_v2-6-_29-06-12.pdf)
6. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). URL: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	03.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib/Zelboraf
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.06.2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Bericht Nr. 133 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Vemurafenib (Zelboraf®) veröffentlicht. Die Novartis Pharma GmbH, im folgenden "Novartis" genannt, entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten Melanoms. Weiterhin durchläuft mit Pasireotid (Signifor®) derzeit ein Wirkstoff von Novartis eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Novartis ist zusätzlich mit dem Wirkstoff Vildagliptin von einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarkts nach § 35a Abs.6 SGB V betroffen. Daher nimmt Novartis als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zur Nutzenbewertung von Vemurafenib (Zelboraf®) Stellung.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren bei den Patienten im Vemurafenib-Arm der BRIM3-Studie statistisch signifikant höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Das IQWiG leitet daraus einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ab. Aufgrund des nach Ansicht des IQWiGs erheblichen Schadenpotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommt das IQWiG zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von „erheblich“, basierend auf dem beobachteten positiven Effekt beim Endpunkt Überleben, auf „beträchtlich“ herabzustufen.</p> <p>Diese rein statistische Auswertung ermöglicht nur eine unzureichende Bewertung des Schadenspotentials eines Arzneimittels. Eine zusätzliche medizinisch-wissenschaftliche</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor:</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung ist dringend erforderlich. Es sollte zumindest berücksichtigt werden, ob und in welchem Umfang die auftretenden unerwünschten Ereignisse behandelt werden können. Beispielsweise sind kutane Plattenepithelkarzinome, welche im Vemurafenib-Arm sehr viel häufiger als im Dacarbazin-Arm waren, zweifellos schwere unerwünschte Ereignisse. Allerdings lassen sich kutane Plattenepithelkarzinome in den meisten Fällen durch lokale Exzision behandeln. Insgesamt schätzt die Europäische Arzneimittelbehörde die bei der Behandlung mit Vemurafenib auftretenden unerwünschten Ereignisse als mehrheitlich von niedrigen Schweregrad und behandelbar ein (<i>„The AES reported for patients being treated with vemurafenib appear to be mostly of low grade and manageable. It was noted that cuSCC was predominantly found in vemurafenib treated patients after a short exposure to the drug. The CHMP considered that with an early detection program and intervention, the safety issue of cuSCC was adequately managed.“</i>)[1]. Die Einstufung des Schadenspotentials als</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„erheblich“ ist medizinisch nicht fundiert und nicht berechtigt. Die Herabstufung des Zusatznutzens durch das IQWiG von „erheblich“ auf „beträchtlich“ aufgrund der schweren und schwerwiegenden Ereignisse ist daher, und dazu dem ein plausibler und vorab festgelegter Algorithmus zur Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht erkennbar ist, nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

[1] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Zelboraf CHMP assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/002409. European Medicines Agency. 2012.

## 5.6 Stellungnahme des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib/ Zelboraf®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 15. Juni 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Vemurafenib (Zelboraf®) von Roche Pharma AG im Vergleich zu Dacarbazin bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, veröffentlicht. Der Hersteller hatte den Zusatznutzen als erheblich eingestuft. Das IQWiG kam in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.</p> <p>Es lag eine für die Nutzenbewertung relevante offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Vemurafenib (peroral) mit Dacarbazin (intravenös) vor (BRIM3). Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig, für alle Endpunkte mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse jedoch als hoch eingestuft.</p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis) gegenüber. Das Gesamtüberleben erreicht das Ausmaß „erheblich“, dies gilt aber auch für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Für den Morbiditätspunkt Schmerz sah das IQWiG keinen belegten Zusatznutzen. Das Gleiche galt für die</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p> <p>Zur Bewertung der Endpunkte "Schmerz" und "Lebensqualität" (erhoben durch den Patientenfragebogen FACT-M) siehe Ausführungen</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität, wo sich ein Vorteil im physischen Wohlbefinden und ein Nachteil für emotionales Wohlbefinden bei Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin zeigten. Ein irrelevanter Effekt in beiden Fällen kann laut IQWiG nicht sicher ausgeschlossen werden. Ferner ist das IQWiG nicht auf das Progressionsfreie Überleben (PFS) als Endpunkt eingegangen. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommt das IQWiG zum Schluss, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit (jeweils Hinweis) wird hiervon nicht berührt.</p> <p>Es handelt sich hier bereits um den zweiten Fall, wo ein erheblicher Zusatznutzen beim Gesamtüberleben aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf „beträchtlich“ herabgestuft wird. Das IQWiG wendet als ersten Schritt für die Zusammenfassung des Zusatznutzens in seiner Gesamtschau das semi-quantitative Vorgehen an, das es im Anhang A der ersten frühen Nutzenbewertung zur Klassifizierung des Zusatznutzens auf Einzelendpunktebene vorgestellt hat. Wird dieses Vorgehen weiterhin angewandt, stellt sich die Frage, ob Arzneimittelinnovationen, die dem allgemeingültigen Prinzip der Pharmakologie „keine Wirkung ohne Nebenwirkung“ folgend bei erheblichen endpunktbezogenen Zusatznutzen jemals das Gesamtprädiat „erheblich“ erreichen können, wenn systematisch wegen der Nebenwirkungen der Zusatznutzen herabgestuft wird. Ein weiterer Punkt, der strittig bleibt, ist die Wertigkeit von</p>	<p>zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 5 und 6.</p> <p><i>Zur Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "Objektive Ansprechrate" (ORR) siehe Stellungnahmen Roche Pharma AG (Seiten 47) und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) (Seiten 76 f.).</i></p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbiditätsendpunkten in der Onkologie wie beispielsweise das Progressionsfreie Überleben (PFS), die vom IQWiG nicht anerkannt werden.</p> <p>Nach Ansicht des vfa hat die Verrechnung der positiven und negativen Effekte durch das IQWiG Werturteilscharakter und muss daher dem G-BA vorbehalten bleiben. Eine Einzeldarstellung des endpunktbezogenen Zusatznutzens bzw. Schadens würde für die Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA ausreichen.</p> <p>Es folgen detailliertere Ausführungen zu einzelnen Punkten der IQWiG Bewertung.</p>	<p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor:</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seite 6).</p>
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Thomas Tüting, Dermatologische Klinik des Universitätsklinikums Bonn) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Die Fragebögen zur Beteiligung externe Sachverständige Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG sind auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verzerre Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.	
<p><b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>In seiner Betrachtung kommt das IQWiG hinsichtlich seiner Gesamtaussage zum Zusatznutzen aufgrund der Gegenüberstellung der positiven Effekte (hier Hinweis auf einen Erheblichen Zusatznutzen) und der negativen Effekte (hier nach Auffassung des IQWiG Hinweis auf einen größeren Schaden durch schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zu einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und stuft somit den Zusatznutzen aus den positiven Effekten herab. Bei der numerischen Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in Tabelle 12 (Endpunktkategorie: Überlebensdauer HR: 0,67 bzw. 0,62, Klo <math>&lt; 0,85</math>) fällt auf, dass das IQWiG immer noch an seine im Anhang A zur Ticagrelorbewertung (Nutzenbewertung A11-02) vorgestellte tabellarische Zusatznutzenklassifizierung festhält, obwohl der Entscheidungsträger hiervon aufgrund der enthaltenen Werturteile (normatives Vorgehen) Abstand genommen hat und für sich selbst diese Klassifizierung im Rahmen seiner Beschlussfassung vorbehält. Darüber hinaus stuft das IQWiG bei der Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten den Zusatznutzen ab und begründet dies mit dem Ausmaß an</p>	<p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin hinsichtlich der Dimension "Nebenwirkungen" nimmt der G-BA eine wertende Gesamtbetrachtung vor.</p> <p>Der Einwand des Stellungnehmers bezieht sich auf die vom IQWiG vorgenommene Bewertung. Zu der vom G-BA vorgenommenen Bewertung der Nebenwirkungen siehe Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung" Abschnitt 2.1, Seite 6. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen vom G-BA als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schaden, insbesondere durch unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) mit einem RR: 1,64 [KI<sub>95%</sub> 1,33; 2,01] bzw. durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit einem RR: 2,05 [KI<sub>95%</sub> 1,51; 2,79]. Das Institut scheint aber in diesem Zusammenhang zu verkennen, dass die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten mit einem RR: 1,33 [KI<sub>95%</sub> 0,66; 2,69] statistisch nicht signifikant zwischen Vemurafenib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ausfielen. Somit lässt sich durchaus herleiten, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen behandelbar bzw. kontrollierbar waren. Wäre dies nicht der Fall, würde es zu einer statistisch signifikant erhöhten Therapieabbruchrate bei der Vemurafenibgruppe führen. Der vom IQWiG umgesetzten Gegenüberstellung von erhöhter Lebensdauer und Nebenwirkungen, die nicht zu einem Therapieabbruch führen, mit dem Resultat einer Herabstufung des Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen erheblichen zu einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen kann sich der vfa nicht anschließen. Vielmehr muss auch die Wertigkeit der Nebenwirkungen in die Betrachtung mit einbezogen werden. Sofern es sich um kontrollierbare bzw. behandelbare Nebenwirkungen handelt, die eben nicht zu einem Therapieabbruch ob ihrer Schwere führen, ist die Herabstufung des durch die Verlängerung der Lebenszeit erzielten erheblichen Zusatznutzens nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist den in jeglichen einschlägigen Lehrbüchern enthaltenen Grundsätzen der Pharmakologie folgend eine Wirkung ohne Nebenwirkung nicht anzutreffen und somit bei erhöhter Wirkung auch mit häufigeren Nebenwirkungen zu</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rechnen. Wendet man das Vorgehen des IQWiG in solchen Konstellationen an, nämlich das systematische Herunterstufen des Zusatznutzens in der Gesamtschau nach Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten, so tritt die paradoxe Situation ein, dass innovative Wirkstoffe gerade in fatal verlaufenden Indikationsgebieten wie beispielsweise onkologische Krankheitsbilder nie einen erheblichen Zusatznutzen erzielen werden können.</p> <p>Ein pragmatisches Vorgehen scheint hier von Nöten, wenn der Begriff „lernendes System“ auch wortwörtlich genommen werden soll. Nach Auffassung des vfa wäre somit das Prädikat erheblicher Zusatznutzen in der Gesamtschau des Zusatznutzens abgebracht.</p> <p><b>2.7.2.4.3 Ergebnisse</b></p> <p>In der zur frühen Nutzenbewertung von Vemurafenib nach §35a SGB V herangezogenen Studie (BRIM3) wird als primärer Endpunkt neben dem Gesamtüberleben das progressionsfreie Überleben (PFS) mit erhoben. Das PFS und das Tumoransprechen gelten aus Sicht des pU als Morbiditätsendpunkte. Der pU merkt richtig an, 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</p>	<p><i>Zur Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" (PFS) und "Objektive Ansprechrate" (ORR) siehe Stellungnahmen Roche Pharma AG (Seiten 52) und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) (Seiten 81 f.).</i></p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als patientenrelevanten Endpunkt. Hierzu kommentiert das IQWiG, dass es das progressionsfreie Überleben (PFS) als Surrogatparameter unklarer Validität einstuft, da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die vorliegende Nutzenbewertung laut IQWiG ein. Nach Auffassung des vfa stellt sich beim PFS in der Onkologie die Frage nach einer eigenen Wertigkeit als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt neben seiner Eigenschaft als Surrogatendpunkt für die Mortalität. Somit sollten für PFS als Morbiditätsendpunkt keine Validierungsstudien gefordert werden. Darüber hinaus ist ein Surrogatendpunkt insofern er im Rahmen der Zulassung von den zuständigen Zulassungsbehörden als valide anerkannt wurde, als solcher auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V anzusehen. Eine Ungleichbehandlung ist weder wissenschaftstheoretisch gerechtfertigt noch im Rahmen der Methoden der evidenzbasierten Medizin angebracht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
59, 11	Anmerkung: statt <i>Eine fach- und gebrauchsgetriebene Definition</i> Vorgeschlagene Änderung: Eine fach- bzw. gebrauchsinformationsgetriebene Definition	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.7 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb

Datum	05. Juli 2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib / Zelboraf®
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einordnung</b></p> <p>Der IQWiG-Bericht Nr. 133 bewertet das von der Roche Pharma AG vorgelegte Nutzendossier Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>). Vemurafenib ist in Deutschland „angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1)“. [1]</p> <p>Wir, als pharmazeutischer Unternehmer des immuntherapeutischen Wirkstoffes Ipilimumab (IQWiG-Bericht Nr. 130, [2]), der in Deutschland indiziert ist „zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ [3], also eines „vergleichbare[n] Arzneimittel“ gemäß §130b Abs. 9 SGB V bzw. § 3 Abs. 4 der Rahmenvereinbarung im sich teilweise überschneidenden Indikationsgebiet, nehmen hiermit zum Bericht Nr. 133 des IQWiG Stellung.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG haben wir positiv zur Kenntnis genommen, denn sie bestätigt den patientenrelevanten Zusatznutzen von Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) und damit erneut eine therapeutisch relevante Innovation für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.</p> <p>Erst mit der Zulassung der Wirkstoffe Vemurafenib und Ipilimumab liegen heute zur Behandlung fortgeschrittener (nicht resezierbarer oder metastasierter) Melanome zwei Substanzen mit völlig verschiedenen Wirkprinzipien vor, die beide eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (auch i.S.d. Hazard Ratio bzw. der Ein- und Zweijahresüberlebensraten) gezeigt haben.</p> <p>Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Tumor über die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort bekämpft</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Ipilimumab blockiert das inhibitorische Regulationsmolekül CTLA-4, wodurch eine verstärkte T-Zell-Aktivierung und damit schließlich der Tumorzelltod erreicht werden kann, s. Modul 2.1.2 des Dossiers Ipilimumab). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit vor Behandlungsbeginn erfolgen, weder in untersuchten Subgruppen noch durch weitere Biomarker wie die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAFV600E [4][5], d.h. alle Patienten im Indikationsgebiet haben nach derzeitigem Wissen eine Chance auf einen langfristigen Therapieerfolg mit Ipilimumab.</p> <p>Die Wirkweise von Ipilimumab unterscheidet sich damit deutlich von der direkt tumorspezifischen Substanz Vemurafenib, die als Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase in den Signalweg der Zellteilung, des Zellwachstum bzw. des Zelltods (Apoptose) der Pigmentzellen der Haut eingreift (s. Modul 2.1.2 des Dossiers der Roche Pharma GmbH) und daher u.a. in der Lage ist, ein sehr schnelles Ansprechen bei einem hohen Anteil der Patienten im Indikationsgebiet zu gewährleisten (s. Kaplan-Meier-Kurve, S. 6, der Fachinformation [1]).</p> <p>Während Ipilimumab in Deutschland derzeit für Patienten zugelassen ist, die bereits eine Therapie erhalten haben, hat Vemurafenib eine Zulassung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation.</p> <p>Das durch diese neuen Optionen für den Patienten wirkungsvollste Therapieschema (auch i.S. eines Therapiealgorithmus) wird derzeit national und international diskutiert und in ersten Behandlungsalgorithmen wie auch in Leitlinien zusammengefasst. [6][7][8] Ergebnisse klinischer Studien und die Erfahrungen der Versorgungsroutine werden weiteren Aufschluss geben.</p> <p>Diese Stellungnahme folgt chronologisch dem IQWiG-Bericht; Verweise auf den IQWiG-Bericht bzw. unser Dossier werden nicht im Literaturverzeichnis ausgewiesen oder im Anhang beigefügt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.6 Z.1ff	<p><b>Stellungnahme zur Gewichtung in der Gesamtschau</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG schlägt auf Basis einer Aggregation der Ergebnisse auf Endpunktbasis eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen vor:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb</b></p> <p>Die Gesamtaussage zum patientenrelevanten Zusatznutzen sollte unseres Erachtens – insbesondere in lebensbedrohlichen Indikationen ohne wirkungsvolle therapeutische Alternative und analog zur Zulassungs- und Therapieentscheidung – nicht vom statistisch signifikanten Auftreten unerwünschter Ereignisse, sondern vielmehr von deren Behandelbarkeit in der klinischen Routine sowie der Beeinflussung der Lebensqualität aus Sicht der Patienten geleitet werden.</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib durch den G-BA nicht abgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wie in unserer Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 130 (Ipilimumab) ausgeführt, halten wir es für essentiell, dass der G-BA in seinen Beschlussfassungen zur Gesamtschau sowohl die Besonderheiten des Indikationsgebiets als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. [9]</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.</p>
S.54ff	<p><b>Stellungnahme zur Quantifizierung der Zielpopulation</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG geht auf Seite 54f. u. a. auf die Ableitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ein und hinterfragt die von der Roche Pharma GmbH verwendeten Daten sowie das verwendete epidemiologische Modell zur Berechnung der Zielpopulation.</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert (S. 58, Z.20f.):</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Wie u.a. in unserer Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 130 dargelegt, sind die verfügbaren Daten zur Herleitung der jährlichen Zahl von</p>	<p>Der G-BA legt der Angabe der Patientenzahl in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Zielpopulation) für den Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen unsicherheitsbehaftet [9]. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation kann daher nur geschätzt werden.</p> <p>Für die Zielpopulation von Ipilimumab haben wir auf Basis der Mortalitätsdaten eine Zielpopulation von 1.936 Patienten als Basisfall abgeschätzt, das IQWiG bezifferte die Zielpopulation dann mit mindestens 3.000 Patienten (s. unsere Stellungnahme, [9])</p> <p>Die vom IQWiG im vorliegenden Bericht vorgenommene Schätzung von drei Subgruppen konnten wir leider in einigen Punkten nicht nachvollziehen.</p> <p>Klinisch bleibt uns unklar, warum resezierbare Patienten im Stadium III komplett zur Subgruppe 2 hinzugezählt werden könnten: dies würde bedeuten, dass 97,7% aller Patienten im Stadium III resezierbare lokalregionale Metastasen haben könnten. Auch blieb uns unklar, welche zusätzlichen Patienten die vom IQWiG definierte Subgruppe 3 beschreibt und ob das IQWiG hier eine relevante Patientenzahl vermutet.</p> <p>Dass im sich teilweise überschneidenden Indikationsgebiet von Ipilimumab und Vemurafenib verschiedene Datenquellen und Modellierungen akzeptiert werden, ist aufgrund der Unsicherheit der epidemiologischen Daten begrüßenswert.</p> <p>Bei denselben Quellen würde u.E. aber die Vergleichbarkeit verbessert werden, wenn dieselben Werte (z.B. Mortalitätszahlen vom Statistischen Bundesamt in der aktuellsten Version oder Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtpopulation) verwendet werden. Dadurch können auch Inkonsistenzen verhindert werden, wie beispielsweise, dass die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation für Ipilimumab, die auf „vorbehandelte“ Patienten beschränkt ist, gemäß der Berechnungen des IQWiG größer als die Zielpopulation für Vemurafenib vor Einschränkung auf den BRAF-Status abgeschätzt wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Berücksichtigung der klinischen Relevanz in der Abschätzung der Zielpopulation sollte vom GBA in seiner abschließenden Beurteilung berücksichtigt werden. Wo möglich, wäre eine einheitliche Datenbasis wünschenswert.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Roche. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand Februar 2012.
- [2] IQWiG. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 130, 27.04.2012. Online unter [https://www.iqwig.de/download/A12-07\\_ipilimumab\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-07_ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf) [letzter Zugriff: 04.07.2012].
- [3] Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. Stand Juli 2011.
- [4] Jackson JR, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chaslow SD, Alaparthi S et al. Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma tumors and response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61(5):733-737.
- [5] European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). 25.07.2011. Online unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002213/WC500109302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf) [Letzter Zugriff: 04.07.2012].
- [6] Flaherty KT, Sosman JA, Atkins MB. New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. *ASCO Educational Book 2012*: 524- 530. Online unter <http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000524.PDF> [letzter Zugriff: 04.07.2012].
- [7] DGHO. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Ipilimumab. 22. Mai 2012.
- [8] ADO, DDG. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Konsultationsfassung. Version 2.6, 29.06.2012.
- [9] Bristol-Myers Squibb. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Stellungnahme zu Ipilimumab / Yervoy®. 22. Mai 2012.

## 5.8 Stellungnahme der Medac Pharma GmbH

Datum	06.07.2012
Stellungnahme zu	Vemurafenib
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dr. Nasreen Rahman Dr. Christoph Erdmann	Vemurafenib in der First-line Therapie	

Vemurafenib ist derzeit zur Erstlinientherapie des metastasierten malignen Melanoms bei Patienten mit einer BRAF V600E Mutation zugelassen. Allerdings zeigt sich, dass die Patienten nach einigen Monaten resistent werden und progredient werden, im Median nach 7 Monaten (Aplin et al, 2011). Laut Berichten erfolgt der Progress in vielen Fällen sehr rasch, so dass es keine Möglichkeit mehr gibt, eine Nachfolgetherapie anzuschliessen.

Bei Patienten mit langsam progredienter Tumormasse würde es sich daher auch bei positivem BRAF-Status anbieten, zuerst Ipilimumab (Yervoy®) anzuwenden. Ipilimumab ist eine Anti-CTLA4-Immuntherapie, die allerdings erst in der second-line in Deutschland zur Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen ist. Da Yervoy unter Umständen seine Wirkung erst nach einigen Monaten zeigt, eignet es sich im Allgemeinen nicht im Einsatz nach einem Progress nach Vemurafenib. Ackermann et al (2012) zeigten in einer Posterpräsentation, dass die Ansprechraten von Vemurafenib nach Ipilimumab-Therapie denen einer First-line-Therapie mit Vemurafenib entsprachen, dass aber die Ansprechraten auf Ipilimumab nach Vemurafenib sehr schlecht waren, weil die Patienten zu schnell progredient waren.

Vemurafenib eignet sich diesen Daten zufolge bei BRAFV600E mutierten Patienten mit einer schnell wachsenden Tumormasse. Bei langsam wachsender Tumormasse wäre es laut dieser Studie eine sinnvollere Therapieoption, zuerst Yervoy anzuwenden, da dies keinen Einfluss auf das Ansprechen auf Vemurafenib im Anschluss hat. Da Yervoy® derzeit keine First-line-Zulassung in Deutschland hat, müsste man in diesem Fall die Therapie mit Dacarbazin beginnen, dann auf Yervoy® wechseln und erst bei Progress auf Vemurafenib wechseln, um so dem Patienten das maximale Therapiespektrum zu bieten und keine zu schnelle Resistenz unter Vemurafenib zu erzeugen.

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

**Zur Anwendung von Vemurafenib nach Ipilimumab**

Es liegen aus den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vemurafenib nach einer Therapie mit Ipilimumab vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Ackerman A, McDermott D, Lawrence D, Gunturi A, Flaherty K, Giobbie-Hurder A, Hodi FS, Ibrahim N, Atkins MB, Cho DC, Sullivan RJ (2012) Outcomes of patients with malignant melanoma treated with immunotherapy prior to or after vemurafenib. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8569)

Aplin AE, Kaplan F, Shao Y (2011) Mechanisms of resistance to RAF inhibitors in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2011 September; 131(9): 1817–1820.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vemurafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juli 2012  
von 10.10 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Andre

Herr Dr. Knoerzer

Herr Dr. Mundel

Herr Prof. Dr. Ruof

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Aulitzky

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Dr. Muschaweck

Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma Medac Pharma GmbH:

Herr Bahr

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Throm

Angemeldete Teilnehmer für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie:

Herr PD. Dr. Uwe Trefzer

Beginn der Anhörung [zu TOP 5.1.1]: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender):

Guten Morgen und herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir sind bei Tagesordnungspunkt 5 unserer heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, also bei einer mündlichen Anhörung gemäß dem 5. Kapitel unserer Geschäftsordnung. Es geht um die Nutzenbewertung nach § 35a SGBV für Vemurafenib. Dieser Anhörung ist ein schriftliches Stellungnahmeverfahren vorausgegangen, in dem eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Wir begrüßen heute hier zur Anhörung diejenigen, die sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren geäußert haben.

Zuvörderst begrüße ich die Vertreter von Roche Pharma AG Herrn Dr. Andre, Herrn Dr. Knoerzer, Herrn Dr. Mundel und Herrn Professor Dr. Ruof. Ich begrüße die Vertreter von Bristol-Myers Herrn Dr. Muschaweck und Frau Slawik. Ich begrüße die Vertreter von Medac Pharma GmbH Herrn Bahr und Herrn Dr. Johannes. Ich begrüße den Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie Herrn Dr. Trefzer. Ich begrüße die Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Professor Dr. Aulitzky. Ich begrüße den Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herrn Professor Dr. Wörmann, und ich begrüße als Vertreter des vfa Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Throm. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung.

Ich möchte Sie, um hier eine ordnungsgemäße Protokollierung zu ermöglichen, darum bitten, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, immer zunächst Ihren Namen nennen und auch das Mikrofon benutzen. Das erleichtert die Anfertigung des stenografischen Berichtes.

Eingangs möchte ich ein, zwei allgemeine Bemerkungen machen. Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Reihe von umfangreichen Stellungnahmen erhalten, und ich möchte ganz herzlich darum bitten, dass jetzt gleich in der Anhörung die Dinge nicht noch einmal einfach von vorn bis hinten vorgelesen werden. Sie können davon ausgehen, dass wir uns in der Vorbereitung schon sehr intensiv mit Ihren Stellungnahmen und mit deren Auswertung beschäftigt haben, sodass wir, glaube ich, im gemeinsamen Interesse und aus Gründen der Verfahrensökonomie am besten so verfahren, dass wir die Diskussionsbeiträge und die Vorträge jeweils auf die wesentlichen Punkte beschränken. Wir haben dann anschließend die Möglichkeit, in einen offenen und hoffentlich konstruktiv-kritischen Diskurs zu treten, in dem dann die für die einzelnen Bänke von Belang seienden Punkte teilweise hinterfragt oder diskutiert werden.

Um die Anhörung zu beginnen, würde ich vorschlagen, dass der Hauptstellignehmer, nämlich die Firma Roche Pharma, beginnt und die wesentlichen Punkte der Stellungnahme hier kurz vorträgt. Dann würde ich den anderen Stellungnehmern Gelegenheit zur Ergänzung geben. Ich schlage vor, dass wir uns konzentriert mit den Punkten „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ und „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ befassen sollten, weil hier, glaube ich, die meisten Fragestellungen sind, die einer intensiveren Diskussion bedürfen.

Ich gebe zuerst das Wort an Roche Pharma. Ich weiß nicht, wer hier beginnen würde. – Ja, Herr Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Vielen Dank, Herr Hecken, für diese Einführung. Sehr verehrte Damen und Herren, wir freuen uns, dass wir bei Ihnen sein können und ein Produkt aus unserer onkologischen Forschungspipeline vorstellen und gemeinsam mit Ihnen darüber diskutieren können. Es ist

das Produkt Vemurafenib, mit Handelsname Zelboraf<sup>®</sup>, das bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem malignem Melanom zum Einsatz kommt.

Bevor wir auf das Produkt eingehen, erlauben Sie mir vielleicht kurz, dass ich meine Kollegen und mich vorstelle, sodass Sie wissen, wer Ihnen gegenüber sitzt. Zu meiner Rechten ist Dr. Niko Andre. Er ist Hämatologe und Onkologe und vertritt bei uns im Haus als medizinischer Direktor die Medizin und ist somit für das gesamte Onkologieportfolio zuständig. Zu meiner Linken sitzt Dr. Mundel. Auch er ist von Hause aus Arzt und hat sich über viele Jahre forschungsmäßig intensiv mit der Onkologie in den USA befasst. Er vertritt im Haus die Medizin im Bereich Dermato-Onkologie. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Knoerzer. Er ist von Hause aus Statistiker und vertritt im Haus Statistik/Epidemiologie. Er hat die diesbezüglichen Anteile im Dossier zu verantworten und wesentlich mitgestaltet. Mein Name ist Ruof. Auch ich bin von Hause aus Arzt und habe mich forschersich über längere Zeit in Hannover mit Gesundheitsökonomie und Outcomes Research befasst. Ich leite jetzt bei Roche die Abteilung für Market Access.

Zu unserem Produkt. Vemurafenib ist ein BRAF-Inhibitor - ein Proteinkinase-Inhibitor, der wesentliche Signalwege beim Tumorwachstum des malignen Melanoms blockiert und beeinflusst. Es ist bei BRAF-Mutationen einzusetzen; das Produkt ist entsprechend mit einem diagnostischen Marker verbunden. Es sollte nur eingesetzt werden, wenn vorher die entsprechende Diagnose durchgeführt wurde. Etwa 50 Prozent der infrage kommenden Patienten weisen die entsprechenden Mutationen von BRAF auf.

Die wesentlichen klinischen Daten des Produktes sind in der Publikation im New England Journal 2011 von Chapman et al., auch unter Beteiligung mehrerer deutscher Autoren, dargestellt. Die Daten beziehen sich letztendlich auf die Interimsanalyse, die bereits nach relativ kurzer Studiendauer durchgeführt wurde. Danach wurde, wie Sie wissen, seitens des unabhängigen Data Safety Monitoring Boards, des DSMB, eine Öffnung des Studiendesigns dahin gehend empfohlen, dass die Patienten in der Placebogruppe auch auf Verum überswitchen konnten, also diejenigen, die auf dem Dacarbazinarm waren auch auf Vemurafenib überwechseln konnten. Die wesentlichen Daten sind im New England Journal beschrieben. Die überwiegende Zahl der Patienten zeigt ein Ansprechen auf die Therapie. Die sogenannte Response gemäß RECIST-Kriterien haben etwa die Hälfte der Patienten erreicht. Die beiden Endpunkte in dieser sogenannten BRIM-3-Studie sind das Gesamtüberleben, Overall Survival, und das progressionsfreie Überleben, gemessen durch das relative Risiko, die Hazard Ratio. Für das Gesamtüberleben wurde in der Studie eine Verbesserung von 63 Prozent gefunden und für das progressionsfreie Überleben etwa drei Viertel Verbesserung, 74 Prozent.

Wir freuen uns, dass das IQWiG der positiven Einschätzung des Produktes hinsichtlich des therapeutischen Nutzens im Wesentlichen folgt und einen erheblichen Nutzen für das Produkt ausgesprochen hat. Aus unserer Sicht würden wir die Diskussion heute gern auf das Schadenspotenzial des Produktes fokussieren. Da stimmen wir aus zwei Punkten, die mein Kollege gleich gerne noch ausführen würde, nicht mit der Stellungnahme des IQWiG überein. Zum einen geht es um die Frage der Einstufung des Schadens. Dem Produkt wurde ein erheblicher Schaden zugeordnet. Das ist aus unserer Sicht zu hinterfragen. Ist das eine rein quantitative Bewertung? Sind da nicht auch qualitative Aspekte zu berücksichtigen, zum Beispiel: Ist die Nebenwirkung zu managen? Wie schwerwiegend ist die Nebenwirkung im Vergleich zur Schwere der Grunderkrankung? Das ist der eine Punkt. Der andere Punkt ist letztendlich die Saldierung, die Aufrechnung von Nutzen und Schaden, etwas locker gesprochen: der Punktabzug, den man aufgrund der Schadensbeurteilung bekommen hat. Das ist aus unserer Sicht so nicht gerechtfertigt und entbehrt einer Grundlage.

Uns sind daneben einige weitere Punkte wichtig, die, wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt haben, im Wesentlichen in unserer Stellungnahme geschildert sind. Das alles sind für uns wichtige Punkte. Jedoch würden wir die aktive Diskussion im Gespräch heute primär auf die Schadenssituation fokussieren. Die anderen Punkte kann man am Schluss noch einmal kurz erwähnen, und sie sind in unserer Stellungnahme dargestellt. – Wenn ich dürfte, Herr Hecken, würde ich das Wort an den Kollegen weitergeben, der noch auf die Schadenssituation eingeht.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ja, gerne. Bitte schön.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Vielen Dank, Herr Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren, auch ich freue mich, dass wir hier heute zusammen sind, um uns über den erheblichen Zusatznutzen von Zelboraf® in der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms zu unterhalten. Was bedeutet das eigentlich für den Patienten, fortgeschrittenes metastasiertes Melanom, also schwarzer Hautkrebs? In der Regel ist das maligne Melanom, der schwarze Hautkrebs, in frühen Stadien ganz gut behandelbar. Er kann operativ behandelt und auch geheilt werden. Aber in den Patientenfällen, die eben ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, also eine Metastasierung erfahren, bedeutet es, dass hier in den letzten 30 Jahren letztlich kein Fortschritt in der Behandlung stattgefunden hat und die Patienten, ob sie nun behandelt wurden oder nicht, im Mittel nach einem halben Jahr – nach sechs bis acht Monaten – versterben.

Warum ist das so? Die bislang als Standardtherapie angesehene Behandlung mit Dacarbazin, DTIC, hat zwar Ansprechraten, die sich im niedrigen Prozentbereich bewegen, aber hat letzten Endes nicht dazu geführt, dass eine Überlebensverlängerung für die Patienten erreicht werden konnte. Es ist nicht so, dass in den letzten 30 Jahren hierzu keine Studien durchgeführt wurden oder dass nichts versucht wurde, nein, im Verlauf der letzten 30 Jahre wurden über 3000 Studien durchgeführt, aber keine davon hat letzten Endes zu einem Überleben bei den Patienten geführt, und das ist ja das Entscheidende.

Deshalb freuen wir uns ganz besonders, dass wir mit Zelboraf® diese Ära unterbrechen konnten, dass wir hier in eine Phase eingetreten sind, wo wir dem Patienten tatsächlich etwas anbieten können. Die Details haben wir ja im entsprechenden Dossier aufgeführt. Aus unserer Sicht und aus medizinischer Sicht ist allerdings die Einschätzung des Schadens als erheblich für den Patienten in Anbetracht dieser doch fatalen, also tödlichen, Erkrankung für die Patienten nicht gerechtfertigt. Warum ist das so? Aus medizinischer Sicht können diese Nebenwirkungen, die erwartet sind, die in der Behandlung, im Rahmen der routinemäßigen Überwachungen des Therapieverlaufs bei den Patienten identifizierbar sind und auch behandelt werden können, letztlich als mittelschwere Nebenwirkungen betrachtet und eingestuft werden.

Die Nebenwirkungen sind durch eine adäquate Behandlung reversibel, sprich: Je nach ihrer Art können die Nebenwirkungen behandelt werden. Die Patienten können – auch das ist wichtig – vor der Behandlung identifiziert werden, also diejenigen Patienten, die von der Behandlung profitieren werden, können durch den entsprechenden Mutationstest im Vorfeld identifiziert werden, sodass im Umkehrschluss die Patienten, die von der Behandlung nicht profitieren werden, gar nicht erst dem Medikament gegenüber exponiert werden müssen und so dort die entsprechenden Nebenwirkungen praktisch vermieden werden können.

Insgesamt ist aus unserer und insbesondere aus medizinischer Sicht die Einstufung der Nebenwirkungen daher als mittelschwer einzuschätzen, da jede der Nebenwirkungen eben

auch behandelbar ist, ohne dass die Patienten weiteren Schaden davon tragen werden. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Mundel. – Wir haben jetzt, glaube ich, das Problem auf den Punkt gebracht. Es geht um die Frage: Haben wir es mit Nebenwirkungen zu tun, die in ihren Wirkungen einen – in Anführungszeichen – „erheblichen Schaden“, so wurde es eben untechnisch genannt, darstellen oder haben wir es mit mittelschweren Geschehnissen zu tun, so wie Sie es definieren, die a) erwartbar sind, die b) in ihren Wirkungen reversibel sind und bei denen eben c) auch die entsprechenden möglicherweise betroffenen Gruppen im Vorfeld identifizierbar sind? Das sind die Vorfragen, über die diskutiert werden muss, bevor man zu der Fragestellung kommt: In welcher Form, auf welcher Grundlage, nach welchem Algorithmus kann eine Saldierung, wenn denn überhaupt, von möglicherweise positiven Wirkungen mit negativen Wirkungen stattfinden? Sie halten die Nebenwirkungen, so wie Sie es vortragen, für beherrschbar, und vor diesem Hintergrund kommen Sie zu einer Sichtweise, die hier vorgetragen worden ist.

Bevor ich jetzt allgemein frage, wer von den weiteren Stellungnehmern hierzu das Wort wünscht, würde ich sehr gerne Herrn Professor Ludwig fragen, ob es aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hier jetzt gerade auch bezogen auf den Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers noch etwas gibt, das zu dieser Fragestellung, die hier im Mittelpunkt steht, anmerkwürdig erscheint. – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Herzlichen Dank, Herr Hecken. Mein Name ist Wolf-Dieter Ludwig, auch ich bin Hämatologe, Onkologe, allerdings in meiner klinischen Praxis nur am Rande mit der Behandlung von fortgeschrittenen malignen Melanomen betraut. Die AkdÄ – vielleicht kann ich das ganz kurz zusammenfassen – hält die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin, die ausgewählt wurde, für die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Zytostatika, die eingesetzt werden. Dacarbazin ist sicherlich der Wirkstoff, der in klinischen Studien mit Abstand am besten untersucht wurde. Es fällt mir in diesem Zusammenhang allerdings schwer, den Begriff Standard zu gebrauchen, weil die Wirksamkeit doch sehr unbefriedigend ist.

Zum Zweiten hält die AkdÄ – das haben wir in unserem Gutachten ausgeführt – Vemurafenib eindeutig für einen therapeutischen Fortschritt aufgrund der Situation, dass wir es mit Patienten zu tun haben, die im fortgeschrittenen Stadium des malignen Melanoms, im Stadium IV, eine sehr begrenzte Lebenserwartung haben und wir derzeit keine vernünftigen therapeutischen Alternativen haben. Auch die AkdÄ hat sich in ihrer Stellungnahme intensiv mit der Frage beschäftigt, wie man die unerwünschten Wirkungen, die in der Phase-III-Studie beobachtet wurden, wertet.

Wir sind zu folgender Einschätzung gekommen. Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkungen – das müsste ich vielleicht ergänzen, Herr Mundel – wurde ja eigentlich erst langsam aufgeklärt. Zu dem Zeitpunkt, als dieser Wirkstoff in der Phase-III-Studie war, hatten wir wenig Vorstellung davon, was eigentlich molekulare Ursachen für diese malignen epithelialen Tumore, die auftreten, sind. Inzwischen denken wir ja durchaus schon darüber nach, ob man sie durch andere Wirkstoffe verhindern kann. Also, wir halten diese unerwünschten Wirkungen für durchaus relevant, auch für den Patienten belastend, allerdings unter einer konsequenten dermatologischen Überwachung auch für therapierbar, sodass auch uns die Entscheidung, wie man damit umgeht, schwergefallen ist. Auf der einen Seite gibt es einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis in einer – ich betone: in einer –

Phase-III-Studie, auf der anderen Seite gibt es durchaus unerwünschte Wirkungen, die für den Patienten beeinträchtigend, aber durch gute Kontrollen therapierbar sind.

Wir haben ja hier in dem Workshop vor einigen Wochen darüber diskutiert. Es ist eine sehr schwierige Situation, wenn Sie auf der einen Seite in einer vorzeitig abgebrochenen Studie einen Beleg für einen Überlebensvorteil und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens haben, allerdings keine vernünftigen Aussagen zu den Patient Reported Outcomes und zur Lebensqualität, und auf der anderen Seite unerwünschte Wirkungen haben, die in einer Situation bei einem Patienten mit begrenzter Lebenserwartung therapierbar sind. Wie soll man das werten?

Wir haben uns am Ende der Einschätzung des IQWiG angeschlossen und haben gesagt, dass wir dieser Herabstufung zustimmen. Ich denke aber, dass das ein grundsätzliches Problem ist, bei dem derzeit eigentlich nur Bauchentscheidungen getroffen werden. Ich sehe auch in der internationalen Literatur keinen Hinweis auf ein Instrument, wie man am Ende diese beiden unterschiedlichen Wertungen, also auf der einen Seite nachgewiesene Wirksamkeit, auf der anderen Seite durchaus schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die aber – ich wiederhole mich – kontrollierbar und therapierbar sind, in eine gemeinsame Bewertung führt, in dem Fall Herabstufung von „erheblich“ auf „beträchtlich“.

Ich glaube, dass man diese Frage auch in den zukünftigen Verfahren zu den onkologischen Wirkstoffen immer wieder antreffen wird, und ich denke, dass die Diskussion hier nicht abgeschlossen ist. Wir halten – ich wiederhole das – die Einstufung des IQWiG auch deswegen für berechtigt, weil auf der Nutzenseite die Daten natürlich vorläufig sind. Wir wissen, dass die Resistenzen relativ frühzeitig auftreten, das heißt, dass die Patienten nach einem Zeitraum von Monaten wahrscheinlich nicht mehr profitieren. Wir haben in der Onkologie sicherlich wenige, aber doch einige Beispiele, wo der Nutzen eindeutiger belegt ist als für Vemurafenib. Die unerwünschten Wirkungen sind derzeit auch nicht endgültig abschätzbar.

Hier nur noch einmal zur Erinnerung: Es gibt sehr gute Analysen, die zeigen, dass bei fast 80 Prozent der neu zugelassenen Wirkstoffe in der Onkologie nach der Marktzulassung weitere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen registriert werden, die eine Änderung der Einschätzung oder Bewertung dieses Arzneimittels erforderlich machen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Ich frage die Stellungnehmer: Gibt es Bedarf, jetzt noch Ausführungen zu machen? Ansonsten würde ich in die erste Diskussionsrunde gehen. – Ich sehe keine Wortmeldungen, dann sage ich jetzt „Feuer frei“ für Fragen der Bänke. Die erste Wortmeldung ist von Herrn Lack.

Herr Lack:

Herr Professor Ludwig, Sie sprachen gerade von den diversen Nebenwirkungen, die Vemurafenib hat. Es gibt ja auch einen Vorteil – das ist meines Wissens jetzt von keinem Stellungnehmer aufgegriffen worden –: Es werden deutlich weniger Neutropenien gesehen. Wie relevant ist das aus Ihrer Sicht? Wie gewichten Sie das im Zusammenhang mit den häufigen Nebenwirkungen an der Haut?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Ich würde die Frage gerne an Professor Aulitzky weitergeben.

Herr Prof. Dr. Aulitzky (AkdÄ):

Ich glaube, bei allen Nebenwirkungen ist das gleiche Problem zu erkennen. Es ist eine Mischung von Surrogatendpunkten und realen Endpunkten. Also, die Graduierung bei

Hämatotoxizitäten ist zum Teil sehr willkürlich und nur sehr oberflächlich mit wirklich für Patienten spürbaren Outcomes verbunden. Üblicherweise gehören Neutropenien, die mittelgradig bis höhergradig sind, in die Gruppe der Nebenwirkungen, die Patienten kaum spüren oder nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten spürt. Daher würde ich diesen Vorteil als begrenzt sehen. Ähnliches gilt natürlich auch für einen Teil der gegenteiligen Nebenwirkungen, das heißt, Hautausschläge gegen Mortalität zu rechnen, ist einfach hoch problematisch.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Wir haben eine Wortmeldung von Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Vielleicht kann man das mit einem Hinweis auf die Geschichte der onkologischen Nutzenbewertung kurz ergänzen. Das erste Mal haben wir beim Cabazitaxel, beim hormonrefraktären Prostatakarzinom, sehr intensiv darüber diskutiert. Hier wurde darüber diskutiert, dass es durch das Medikament eine 5-prozentige Mortalität gibt, vor allem aufgrund von Neutropenien. Das wurde als „erheblich“ eingestuft. Es ist schwierig, das jetzt zu vergleichen und dieselben Kriterien anzusetzen, wenn es um eine reversible Hautveränderung, die durch Exzision heilbar ist, geht.

Ich glaube, das macht noch einmal sehr deutlich, wie die Gewichtung der Nebenwirkungen in ein System gebracht werden muss. Eine Kategorisierung ist schwierig, wenn zum Beispiel Cabazitaxel mit 5 Prozent Mortalität und Vemurafenib mit nicht vorhandener Mortalität beide als „erheblich“ bewertet werden; evtl. muss ein Algorithmus hinein. Die Gewichtung der Nebenwirkungen läuft nach dem NCI-Katalog, in dem über 1000 Nebenwirkungen klassifiziert sind und jede Nebenwirkung von 1 bis 4 eingeteilt wird. Aber in dieser Nomenklatur des NCI gibt es ganz bewusst keine Gewichtung der Nebenwirkungen gegeneinander; die Stichworte sind genannt worden. Wichtig ist: Sind es Nebenwirkungen, die symptomatisch, also relevant sind? Sind sie managebar, behandelbar, und sind sie reversibel? Neutropenie, die zur Mortalität führt, ist nicht managebar und nicht reversibel. Das ist anders als das, über das wir hier diskutieren. Eine Hautveränderung ist zwar symptomatisch, aber reversibel und behandelbar. Das kann, glaube ich, nicht in derselben Kategorie landen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Ich stimme Ihnen zu, dass die Suche nach einem belastbaren, verlässlichen, am besten noch mathematisch nachvollziehbaren System zur Gewichtung von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen sicherlich eine Aufgabe ist, die uns alle umtreibt. Nur, Herr Professor Ludwig hat gesagt – und Sie haben es ja auch gesagt –, es gibt zwar die Klassifizierung 1 bis 4, aber die Interaktionen und die Kumulation verschiedener Nebenwirkungen zu gewichten, ist eben eine Aufgabe, die faktisch unlösbar ist, jedenfalls beim augenblicklichen Stand der wissenschaftlichen Diskussion. Eben ist einmal das Wort von Bauchentscheidungen gefallen. Herr Professor Ludwig, wir entscheiden natürlich nicht nach dem Bauch, aber man wird, natürlich anhand der Kriterien, versuchen müssen, abzuwägen: Ist der Verlauf beherrschbar? Gibt es dann auch Möglichkeiten, zu intervenieren? Sind die Folgen reversibel, und ist möglicherweise – wie in diesem konkreten Fall – der Kreis der Betroffenen identifizierbar? Das sind Faktoren, die in diese wägende Entscheidung einfließen müssen. Unsere Suche nach einem Rechenmodell, bei dem man die Kriterien eingibt und dann zu einer klaren Klassifizierung kommt, ist bislang leider ergebnislos geblieben. – Herr Professor Ruof, Sie hatten sich noch einmal gemeldet, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Wenn ich noch eine Frage zurück an Herrn Ludwig stellen dürfte. Wie Sie, Herr Hecken, gesagt haben, sind es zwei Punkte. Das eine ist die Frage: Wie schwer ist die Nebenwirkung, erheblich oder nicht erheblich, und wie ist es dann aufzurechnen? Im Moment sind wir ja noch beim ersten Punkt: Wie schwer ist die Nebenwirkung? Herr Ludwig, Sie haben gesagt, dass Sie der Aufrechnung zustimmen. Mich würde noch interessieren: Wie schwer würden Sie die Nebenwirkung selbst beurteilen?

Wenn ich aus meiner Sicht noch zwei, drei Kommentare ergänzend, einbringen darf. Wir hatten in unserer Stellungnahme das Zitat der Zulassungsbehörde erwähnt. Ich zitiere:

The Committee considered that although there was a risk of secondary neoplasms, ... the magnitude of the risk was likely to be low.

Also, das ist die Stellungnahme der Zulassungsbehörden. Wir haben kein Black Box Warning, wir haben zum gegenwärtigen Stand keinen Todesfall unter Zelboraf®. Wir haben bei den unerwünschten Wirkungen Grad 4 einen Vorteil zu unserer Seite, allerdings Grad 3 und Grad  $\geq 3$  anders gewichtet, das heißt, bei den wirklich schweren haben wir statistisch signifikant – bei kleinen Zahlen natürlich – einen Trend zu unseren Gunsten, bei Einschluss von 3 verändert sich das, aber Grad 3 sind natürlich weniger schwer. Die überwiegende Zahl – das hatten wir in unserer Stellungnahme dargelegt – sind eben diejenigen, die resolved sind.

Wenn ich Herrn Professor Wörmann aus der Ipilimumab-Anhörung zitieren darf. Sie, Herr Wörmann, haben damals dafür votiert, die Nebenwirkungen zu unterscheiden – ich zitiere –, und zwar in Nebenwirkungen, die „unvermeidbar, schicksalhaft, langfristig sind“ – Sie hatten damals die Polyneuropathie genannt – und Nebenwirkungen, die „fassbar, erkennbar und behandelbar sind“. Aus unserer Sicht – es gibt einen Risk-Management-Plan für das Produkt – fallen wir unter die Letzteren. Deswegen meine Frage zurück an Sie, Herr Ludwig: Beurteilen Sie – einmal abgesehen von der Frage des Punktabzuges – den Schweregrad der Nebenwirkungen als erheblich oder als weniger schwer?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Gut, ich würde gerne noch einmal wiederholen. Wir beziehen uns jetzt auf eine Phase-III-Studie mit einer überschaubaren Nachbeobachtungszeit. Wir wissen aufgrund der Erfahrung mit vielen anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren, dass im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung neue Probleme auftauchen, die wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht kennen. Es gibt sehr gute Analysen der Daten zu den im Zeitraum zwischen 2005 und 2011 zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren, die zeigen, dass viele der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung weder in der Summary of Product Characteristics noch in der Fachinformation aufgetaucht sind, sondern erst im weiteren Verlauf. Deswegen auch am Anfang meine klare Aussage. Wir haben eine sehr vorläufige Bewertung, was die Sicherheit angeht, und jeder, der sich intensiv mit Phase-III-Studien beschäftigt, weiß, dass diese Phase-III-Studien auf Wirksamkeit abzielen, aber nicht darauf, das gesamte Spektrum der unerwünschten Wirkungen zu zeigen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt – das ist von Ihnen bisher noch nicht erwähnt worden, Herr Ruof – ist, dass durchaus auch erneut maligne Melanome im Rahmen der Studie aufgetreten sind; die genaue Zahl kenne ich nicht, aber die wird der pharmazeutische Hersteller sicherlich kennen. Das würde ich als eine gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkung ansehen, und wenn wir uns jetzt die molekularbiologischen Grundlagen anschauen, sehen wir, dass es durchaus eine plausible Erklärung dafür gibt, warum so etwas passiert. Also auch da ist derzeit eine abschließende Beurteilung nicht möglich.

Zum konkreten Punkt würde ich mich nicht so gerne äußern. Unsere Stellungnahme basiert auf der Einschätzung eines sehr erfahrenen Dermato-Onkologen, Ordinarius an einer deutschen Universität, der uns genau das gesagt hat, was in unserer Stellungnahme steht. Wenn man selber die Patienten nicht sieht und nicht behandelt, sollte man sich auf die Kollegen beziehen, die da eine größere Erfahrung haben, und er sagte uns, dass durch eine konsequente Überwachung und durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen diese malignen epithelialen Tumore – ich rede jetzt nicht über Exantheme; wir wissen, dass diese nicht entscheidend sind – behandelbar sind, dass sie bisher – ich betone: bisher – keine Metastasierungstendenz zeigen, sodass man sie gut therapieren kann.

Trotzdem: Das sind Daten aus einer Phase-III-Studie mit allen Einschränkungen, die ich versucht habe, zu erläutern, und die wir aufgrund unserer Erfahrung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren in dieser Situation berücksichtigen müssen. Ich glaube, die AkdÄ, die über diesen Punkt sehr intensiv diskutiert hat – Herabstufung ja oder nein –, hat sich am Ende des Konsensprozesses auch deswegen so entschieden, weil uns der Nutzen aufgrund der derzeit vorliegenden Daten nicht so überragend groß schien; daher haben wir eine Abwägung vorgenommen. Es gibt auch noch viele offene Fragen zur langfristigen Wirksamkeit. Deswegen haben wir dann dem Votum des IQWiG zugestimmt.

Herr. Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler:

Ich habe eine Anmerkung und eine Frage. Zunächst die Anmerkung. Herr Mundel, Sie haben gesagt: In der Diskussion über die unerwünschten Ereignisse, über die Schäden ist zu berücksichtigen, dass man die Patienten, die gegebenenfalls profitieren, ja sehr gut identifizieren kann. Ich nehme an, Sie beziehen sich da auf die Feststellung der Mutation, auf die Vorbehandlung. Dazu möchte ich nur sagen, dass in der Studie natürlich ausschließlich Patienten mit dieser Mutation enthalten sind. Also, Sie haben im Grunde genommen in der Studie schon die Einschränkung auf die Patienten, die potenziell profitieren, und in dieser Gruppe treten dann die unerwünschten Ereignisse auf, die Sie hier auch aus der Studie beschrieben haben.

Eine Frage vielleicht insgesamt für die Diskussion. Wir reden hier immer davon, dass die unerwünschten Ereignisse behandelbar sind, und stufen sie damit in ihrer Relevanz herunter. Das möchte ich zur Diskussion stellen. Also, wir sind hier in einer palliativen Situation für den Patienten, in der der Patient eine begrenzte Lebenserwartung hat, die durch dieses Präparat verlängert wird. Nichtsdestotrotz, denke ich, wird der Patient durch Nebenwirkungen, die unter dem Präparat auftreten, in dieser letzten Lebensphase belastet, auch wenn diese Nebenwirkungen behandelbar sind. Mir leuchtet nicht so ganz ein, dass die Tatsache, dass eine Nebenwirkung behandelbar ist, ihre Relevanz einschränkt. Also, wir sollten darüber nachdenken, welche Belastungen diese Nebenwirkungen für die Patienten in dieser letzten Lebensphase bedeuten. Das können wir nicht abschätzen, weil wir keine Daten zum Beispiel zur Lebensqualität oder auch zur Symptomatik der Erkrankung haben. Das wollte ich einfach zur Diskussion stellen. Ist die Tatsache, dass etwas behandelbar ist, Grund dafür, zu sagen, dass es für die Bewertung nicht relevant ist?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Andre und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, Sie sprechen einen ganz zentralen Punkt an. Natürlich muss man sich das im Einzelfall immer überlegen. Eine Behandlung einer Nebenwirkung kann im Individualfall für

den Patienten sehr belastend, sehr langfristig und sehr schwerwiegend sein. Ich denke, in diesem Zusammenhang ist es aber ganz wichtig, sich klarzumachen, dass wir hier über das Auftreten von Nebenwirkungen an dem Organ der Haut reden, das bei diesen Patienten ohnehin im Mittelpunkt der ärztlichen Aufmerksamkeit steht, und dass das Auftreten dieser Hautläsion eben durch Herausschneiden und relativ rasche Abheilung für den Patienten im Verlauf der Behandlung eigentlich relativ problemlos ist.

Ein ganz wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang ist: Sie können diese Patienten sogar während dieser Behandlung, die in der Regel ambulant erfolgt, voll dosiert weiterbehandeln. Das heißt, diese Patienten erhalten, während sie aufgrund der Nebenwirkung behandelt werden, weiterhin eine hochwirksame Antitumorthérapie in voller Dosierung. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, auf den wir in diesem Zusammenhang noch einmal hinweisen wollen.

Wichtig ist auch: Es gibt jetzt eine zur Publikation eingereichte Studie, in der die Exzisionen, also das Gewebe, was man diesen Patienten bei Auftreten der kutanen Nebenwirkungen entnommen hat, nochmals pathohistologisch, also feingeweblich, untersucht wurden. Wir haben dort festgestellt – dies sage ich auch in Bezug auf die Aussage von Professor Ludwig –, dass die Malignitätsgrade dieser Läsionen deutlich niedriger sind, als initial angenommen. Das ist auch ein wichtiger Punkt hinsichtlich der Einordnung des Schweregrades. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Eine Frage, Herr Dr. Andre. Sie sprachen davon, dass sich das ausschließlich auf dem Organ Haut abspielt. Sie sprachen von Hautläsionen. Ich habe aber den U nterlagen entnommen, dass es eben auch zu krankhaften Bildungen oder Fehlbildungen im Bereich der Schleimhäute, insbesondere im Vaginalbereich und Speiseröhrenbereich, kommen kann. Wie würden Sie das denn klassifizieren? Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert? Der Argumentation, Haut wird ohnehin beobachtet, vermag ich zu folgen, Speiseröhre- oder Vaginaltumore haben aber natürlich eine andere Qualität.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Das ist ein sehr wichtiger Punkt; herzlichen Dank für diesen Hinweis. In der Fachinformation wird ja entsprechend darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt des Behandlungsstartes und im Verlauf entsprechende Inspektionen auch der gynäkologischen Organe erfolgen sollen, hier insbesondere der Schleimhäute. Im Bereich des tieferen Ösophagus ist dies natürlich sehr aufwendig. Hier muss man aber aufgrund der Gesamtlebenserwartung dieser Patienten ganz klar sagen, dass es sicherlich unwahrscheinlich ist, dass eine eventuell in der Speiseröhre passierende Läsion die krankheitsführende und terminierende Läsion sein wird. Abgesehen davon sind die Gesamtzahlen dieser Lokalisation in den Patientenfällen, die wir haben, sehr gering.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann und dann Frau Dr. Haas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ganz kurz. Wir versuchen ja, glaube ich, jetzt gemeinsam hier in diesem unklaren Terrain, wo es keine wissenschaftlichen Publikationen gibt, einen Weg zu finden, wie wir uns einigermaßen auch standardisiert orientieren können; diesen Weg will man gehen. Wir hatten als Kriterium vorgeschlagen, zu sagen: Ist es symptomatisch, also relevant?

Das Zweite, was Sie vorhin angesprochen hatten, war die Frage, ob es behandelbar ist, und das dritte Kriterium war die Irreversibilität. Also, als Beispiel Neutropenie: Wenn sie zum Tode führt, ist das nicht reversibel, während ein Akanthom, das entfernbar ist, reversibel ist.

Deswegen hätte ich in dieser Stufenform die dritte Stufe noch dazu genommen. Ich sehe es genauso. Behandelbarkeit ist in jedem Fall ein wichtiges Kriterium. Behandlungspflichtigkeit ist eine gravierende Nebenwirkung, die den Patienten belastet. Trotzdem unterscheidet die dritte Kategorie, glaube ich, sehr wesentlich zwischen beispielsweise einer irreversiblen Neuropathie, durch die jemand im Rollstuhl landet, und Hautveränderungen, die man exzidieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Dann haben wir als Nächstes Frau Dr. Haas und dann Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Haas:

Ich habe drei Fragen. Einmal ist mir aufgefallen, dass Sie relativ wenig angeboten haben, um die Morbidität darzustellen. Da phantasie ich jetzt einmal, dass es den Hintergrund gibt, sich da im Sinne von Surrogatparametern vielleicht nicht zu verlaufen. Aber man kann ja auch patientenrelevante Parameter, so wie Sie das mit dem Schmerz versucht haben, wählen. Eine etwas konkretere Frage zum Schmerz: Haben Sie differenziert bei dem Kriterium Morbidität, ob es ein krankheitsbedingter Schmerz ist, der hier in Regredienz parallel zur Wirkung beurteilt wurde, oder ob es Schmerzen im Rahmen der Nebenwirkungen waren? Denn Sie haben ja Athralgien, Myalgien in der Kategorie „sehr häufig“. Wenn das alles sozusagen ohne Differenzierung in die Bewertung eingeflossen ist, dann würde ich auch besser verstehen, weshalb dabei dann „nicht signifikant“ herausgekommen ist.

Die Frage weitergeführt könnte so lauten: Warum haben Sie sich nicht zum Beispiel dem Barthel-Index, Luftnot oder andere Kriterien, die eindeutig patientenrelevant sind, zum Beispiel in den Gruppen mit pulmonalen Metastasen, gewidmet, oder haben Sie sich dem vielleicht gewidmet? Das würde mich interessieren. Denn das Kriterium Morbidität kommt in der Betrachtung ein bisschen kurz. Zur Mortalität gibt es ganz klare Daten.

Noch eine ergänzende Frage zum BRAF-Mutationsstatus: Können Sie uns noch etwas zur Differenzierung zwischen E und K sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? Herr Professor Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Ich würde gerne anfangen und die ersten Fragen beantworten, bezüglich genauer Lebensqualitätsmessung und BRAF dann an einem Kollegen weitergeben. Gemäß Sozialgesetzbuch gibt es drei Dimensionen des Benefits: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität. Herr Ludwig hat schon auf die fehlende Beurteilung der Lebensqualität hingewiesen. Wir hatten ein Questionnaire; darauf wird der Kollege gleich noch eingehen. Ich möchte an dieser Stelle – das ist eines der grundlegenden Themen – darauf hinweisen, dass gemäß unserer Information keine der bisherigen Nutzenbewertungen einen Benefit, einen Nutzen, in der Dimension Lebensqualität ausgesprochen hat. Das zeigt schon, was für eine Herausforderung das ist. Jeder möchte das, das ist patientenrelevant, selbstverständlich, aber das zeigt, wie schwer wir uns alle damit tun. Das zunächst zu dieser Dimension und auch der Fassbarkeit dieser Dimension. Man ist hier halt mit der Realität konfrontiert.

Zu den anderen beiden Dimensionen. Die überwiegende Zahl der onkologischen Präparate, Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipi und wir, haben bei der Mortalität gescort; das entspricht ja im Wesentlichen dem Rapid Report. Aus unserer Sicht besteht ein sehr großer Diskussionsbedarf hinsichtlich Morbiditätsassessment in der Onkologie. Wie ist das zu erfassen? Ich sage manchmal etwas plastisch: der Herzinfarkt der Onkologie. Was ist das?

Wie ist er fassbar? Ich weiß, die Onkologen, die Hämatologen schütteln da immer den Kopf. Aber die Frage ist: Wie ist die Morbidität in der Onkologie erfassbar, zum Beispiel auch die nichtsymptomatische Morbidität? In unserer Studie spiegelt sich die Dualität in der Kombination der Co-Primary-Endpoints OS und PFS wider. Da sind wir genau an dem Punkt, den Sie erwähnt haben, also in dieser Surrogatdiskussion, die in meinen Augen aber den Rahmen dieses Forums sprengt. Das ist das Thema. Hinsichtlich konkreter Fragen zu Zelboraf® würde ich jetzt an meinen Kollegen weitergeben.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Die Lebensqualität ist im FACT-M Lebensqualitäts-bogen erfasst worden. Hier hat sich in der Gesamtbetrachtung kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergeben. Im Rahmen der Erfassung wurde auf eine Kategorie verzichtet, und zwar auf die Resektabilität oder die chirurgische Behandlung. Das war so geplant, weil im Rahmen der Studie natürlich keine Operation stattgefunden hat und es deshalb natürlich nicht sinnvoll wäre, das zu erheben. Hier hat das IQWiG dann argumentiert, dass die Gesamtauswertung, der Gesamtfragebogen nicht validiert wäre, weil eine der Subkategorien nicht abgefragt worden wäre. Nach unseren Informationen – dazu kann Herr Knoerzer noch ein Wort sagen – sind die einzelnen Subkategorien sehr wohl validiert und der Gesamtbogen damit auch.

Wir haben in einer Kategorie einen Vorteil zugunsten von Vemurafenib, was das Functional Assessment anbelangt. Wir haben auch noch eine weitere Untersuchung des Physical Symptoms-Improvement Outcomes Questionnaire mit aufgeführt. Hier ist bei der Beurteilung des Performance-Status der Patienten durch den Investigator ein Vorteil zugunsten von Zelboraf® im Bereich von circa zwei Dritteln versus 20 Prozent bei DTIC zu vermerken, sodass wir denken, dass die Patienten auch hinsichtlich der Lebensqualität profitieren.

In die Betrachtung nicht eingeflossen ist die Beobachtung der Patienten, also dass der Patient selbst tatsächlich merkt, ob die Behandlung bei ihm in diesem fortgeschrittenen Stadium anschlägt. Die Patienten sind überhäufig mit Hautmetastasen übersät, und sie merken tatsächlich, dass die Metastasen innerhalb kürzester Zeit, also innerhalb von wenigen Tagen, quasi wegschmelzen. Das ist für den Patienten durchaus erfahrbar; dies ist eine wichtige Information.

Bezüglich der BRAF-Mutation muss man sagen, dass ein explorativer Endpunkt der Studie war, auch diese sogenannten Nicht-E-Mutationen zu untersuchen. Man muss dazu vielleicht ein bisschen ausholen: Es war Pflicht, den Mutationsstatus mit dem Cobas-BRAF-V600-Mutationstest nachzuweisen, der eine 100-prozentige Sensitivität hat, die E-Mutation nachzuweisen. Aber wir bzw. die Kollegen des Studienteams wussten bereits im Vorfeld, dass dieser Test auch eine relevante Zahl an Non-E-Mutationen erfassen kann, und zwar im Bereich von 10 Prozent der nachgewiesenen Mutationen, sodass es ein Endpunkt war, hier zu untersuchen: Wie viele Non-E-Mutationen kann ich tatsächlich detektieren, und wie ist das Ansprechen oder das Verhalten der Tumore, die eben diese Non-E-Mutation haben?

Was ist dabei herausgekommen? Letzten Endes der Benefit auch der Non-E-Mutation, also der Gesamtpopulation. Wir hatten 19 K-Mutationen, die auch im Range der Gesamtpopulation angesprochen haben. Dass diese Non-E-Mutationen, zu denen die K-Mutation gehört, ähnlich reagieren wie die E-Mutation, sind weitere Hinweise auf die Biologie der Erkrankung. Letzten Endes sind alle Mutationen, die wir bislang kennen, aktivierende Mutationen. Aus präklinischen Untersuchungen wissen wir auch, dass die entsprechende Hemmstoffkonzentration, also der IC-50-Wert, im Bereich der verschiedenen Mutationen ähnlich ist. Von daher hatten wir einen präklinischen Hinweis im Zellkulturmodell darauf,

dass auch Non-E-Mutationen ansprechen werden. Dies war ein explorativer Endpunkt. Die Annahme wurde Rahmen der BRIM-3-Studie bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Frau Haas, noch einmal ganz kurz zu dem ersten Teil, der sich ja mehr auf die Morbidität bezogen hat. Barthel-Index und die anderen genannten Dinge haben wir nicht erfasst. Im Studienreport und in unserem Dossier finden Sie alles, was erfasst wurde. Mehr ist es nicht. Bei Schmerz haben wir meines Wissens nicht zwischen nebenwirkungsbedingtem Schmerz und krankheitsbedingtem Schmerz unterschieden.

Ich würde gern noch sagen, dass für uns das PFS ein wichtiger Morbiditätsparameter ist. Wir haben es aus studienbedingten Gründen nicht hervorgehoben, weil es kein Adjudication-Board gab und wir deswegen ein gewisses Verzerrungspotenzial gesehen haben. Das wäre unser großer Morbiditätsparameter, und wir haben hierfür auch ein Gutachten beigelegt. Aber – wie Herr Ruof schon sagte – das ist ein Thema, das für dieses Gremium vermutlich ein wenig zu groß ist oder zu breit ausgewalzt werden müsste.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Frau Dr. Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler:

Ich würde zunächst noch einmal gerne auf Herrn Wörmann und die Diskussion der Relevanz der Nebenwirkungen zurückkommen. Sie hatten ausgeführt, dass für Sie eine Nebenwirkung dann relevant wird, wenn sie behandelt werden muss, und dass Sie eine Nebenwirkung gleichzeitig aber auch in ihrer Relevanz zurückstufen, wenn sie reversibel ist. Das möchte ich infrage stellen. Denn zwischendurch, bevor die Reversibilität gegeben ist, wird der Patient durch diese Nebenwirkungen belastet. Ich denke, das dürfen wir insbesondere in der palliativen Situation nicht vernachlässigen. Das wollte ich einfach noch in die Diskussion einspeisen.

Bezüglich der Lebensqualität war das Gesagte, glaube ich, nicht ganz vollständig. Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie auf einer Subskala einen Vorteil für das Präparat sehen. Sie sehen auf einer anderen Subskala einen Nachteil für das Präparat; das ist jetzt unter den Tisch gefallen. Wenn wir beide Effektgrößen anschauen, ist fraglich, ob wir relevante Effektgrößen erreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Frau Dr. Wieseler. – Frau Dr. Haas und Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Haas:

Sie haben in Ihren einleitenden Worten betont, dass ja die Haut sowieso im Fokus des Behandlers steht und da sozusagen keine Gefahr droht. Das kann ich verstehen. Aber es gibt ja auch Nebenwirkungen ganz anderer Art, zum Beispiel kardiologische Nebenwirkungen und Leberbezogene Nebenwirkungen. Da stellt sich mir die Frage: In wessen Händen sehen Sie dieses Präparat? Eher in den Händen des internistischen Onkologen, auch wegen der Vielfalt der Nebenwirkungen, Myopathien usw., oder sehen Sie es in den Händen des Dermatologen?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie da ansprechen. Natürlich steht bei einer tödlichen Tumorerkrankung der ganze Patient immer im Mittelpunkt und nicht nur die Haut. Insofern habe ich mich da vielleicht nicht klar genug ausgedrückt. Ganz wichtig ist, dass wir aufgrund der guten Kategorisierung der Nebenwirkungen die Handlungsanweisungen für den behandelnden Therapeuten im Rahmen der Vemurafenib-Therapie relativ gut definieren können. Das heißt, es gibt hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen relativ klare Untersuchungsintervalle und Untersuchungsmethoden, die, wenn sie durchgeführt werden, dazu führen sollen, dass diese Nebenwirkungen detektiert werden.

Hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen muss man sagen, dass die Schwere, insbesondere der QT-Verlängerung, die in der Zulassungsstudie beobachtet wurde, nicht größer Grad 3 war und dass diese auch im Dacarbazinarm auftraten. Das ist ein allgemeines pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Phänomen, dem man durch engmaschige Untersuchungen mit Elektrokardiogrammen sicherlich Rechnung tragen muss.

In wessen Händen sollte die Behandlung liegen? Ich glaube, wir sind dank unseres Gesundheitssystems inzwischen in den überwiegenden Fällen in der Lage, in der Onkologie interdisziplinär zu arbeiten. Ich glaube nicht, dass es hier isolierte Behandlungsansätze geben sollte, sondern dass es immer eine Behandlung sein sollte, die sowohl den Allgemeinmediziner als Hausarzt, den Dermato-Onkologen als auch den Onkologen mit einbezieht. Die Therapieentscheidung sollte dementsprechend interdisziplinär fallen. Wenn das in der Realität hier und da nicht gegeben ist, sollte natürlich ein erfahrener Dermato-Onkologe oder auch Onkologe diese Therapie durchführen.

Noch eine Ergänzung zu Ihrer sehr wichtigen Frage hinsichtlich der V600K-Mutation. Wir haben aktuell in den USA eine Studie initiiert, wo wir uns noch einmal ganz spezifisch die Patienten mit einer V600K-Mutation anschauen. Wir wissen aber, wie Herr Mundel schon gesagt hat, ganz klar aus den präklinischen und auch aus den uns zur Verfügung stehenden klinischen Daten, dass die biologische Wirksamkeit bei diesen Patienten klar gegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Jetzt hat Frau Dr. Grell das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Grell:

Herr Andre, mich erstaunt Ihre Aussage, denn die Studie war ja eingeschränkt auf den E-Typ. Die FDA hat ja auch sehr viel härter und eigentlich vernünftiger für Ärzte formuliert, dass es nur für diese Patienten ist, während, wie ich finde, die deutsche Fachinformation das ja völlig offen lässt. Wenn ich mir dann in der Fachinformation die Tabelle 4 angucke, finde ich auch das wenig überzeugend. Wo ist denn eine Phase-III-Studie zu anderen Mutationstypen?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Da haben Sie völlig recht. Eine Phase-III-Studie für die V600K-Mutation gibt es definitiv nicht. Das ist völlig richtig. Es ist natürlich aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Mutation auch schwierig, das zu realisieren.

Frau Dr. Grell:

Aber dann helfen Sie mir bitte noch einmal, und erklären Sie mir, wo Ihre euphemistischen Äußerungen zum klinischen Ansprechen herrühren. Wie viele Patienten waren das? Wie wurden die untersucht? Ist das eine Post-hoc-Analyse? Welcher Test wurde angewendet? Ich frage, damit wir das besser verstehen.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Alle Patienten sind in einem relativ aufwendigen Untersuchungsverfahren diagnostiziert worden, sowohl mit dem Cobas-Test als auch mit einer zusätzlichen Sequenzierung, um genau diese Differenzierungsparameter der Mutation im Nachhinein feststellen zu können. Das ist Teil des Standardprotokolls gewesen. Im Vemurafenibarm waren zehn Patienten, die eine V600K-Mutation haben. Diese konnten wir uns für die Evaluation der klinischen Wirksamkeit anschauen. Wir haben auch in dieser Gruppe eine Ansprechrate von 40 Prozent gesehen; Herr Mundel hat dies vorhin schon ausgeführt. Es gibt umfangreiche präklinische Untersuchungen an mutierten Zellreihen mit unterschiedlichen V600-Mutationen, die zeigen, dass bei Blockade mit Vemurafenib eine entsprechende Phosphorylierung des Zielmoleküls in der Signalkaskade ausbleibt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Habe ich das richtig verstanden? Zehn Patienten mit dieser Mutation waren in dem Vergleichsarm?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

In der Publikation im New England Journal werden insgesamt 19 Patienten mit einer V600K-Mutation genannt, zehn davon waren in dem Vemurafenibarm in der Studienpopulation.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Okay. Frau Dr. Grell, Frage beantwortet? – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Mir liegt am Herzen, noch einmal auf das Thema Morbidität und auch auf die Frage von Frau Dr. Haas zurückzukommen. Ich glaube, zunächst einmal sollten wir klar betonen, Health Related Lebensqualität und Patient Reported Outcomes sind absolut nicht synonym. Wenn Sie eine Studie wie hier die BRIM-3-Studie haben, wo Patienten eingeschlossen werden, die einen sehr guten Allgemeinzustand haben – ECOG 0 und 1 –, ist die Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studienbeginns primär erst einmal nicht wesentlich eingeschränkt. Viele der Veränderungen der Lebensqualität, die Sie in der Studie erfassen, sind nicht unbedingt mit der Krankheit assoziiert, sondern können auch andere Ursachen haben.

Ganz anders verhält es sich bei den Patient Reported Outcomes. Ein klassisches Beispiel ist Schmerz. Wenn Sie Schmerz haben, und Sie können diesen durch die Behandlung in irgendeiner Form reduzieren, ist der Schmerz eindeutig mit der Krankheit oder ihrer Ausbreitung assoziiert und für den Patienten extrem relevant. Ich glaube, bei diesem Wirkstoff, einer Substanz, die eindeutig palliative Zielsetzung hat und das Leben der Patienten möglicherweise um wenige Monate verlängert, wobei aber die Krankheit letztlich definitiv zum Tod führen wird, stellt sich die Frage – wir werden in Zukunft bei anderen onkologischen Wirkstoffen immer wieder diese Frage stellen –, ob diese Zeit durch eine Verbesserung der Patient Reported Outcomes eindrucksvoll verbessert werden kann. Das halte ich für extrem wichtig.

Ich muss hier und später sicherlich noch einmal die klare Kritik äußern, dass diese Daten einfach nicht vernünftig vorgelegt werden, obwohl es bereits 2005 und auch in dem Entwurf der EMA 2011 gefordert wird. Die FDA hat das 2007 ganz klar postuliert. Die Daten liegen bei den Substanzen in der Onkologie, die derzeit zugelassen werden sollen, in der Regel nicht so auf dem Tisch, wie es notwendig wäre, und man kann nur hoffen, dass ein Verfahren wie das AMNOG dazu beiträgt, dass da ein Umdenken einsetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Gibt es zu diesem Themenkomplex Fragen? Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell:

Hier wurde ja immer gesagt, die sind behandelbar. Wenn ich das richtig zusammenzähle, sind es ja knapp 100 Patienten, die entweder ein SCC oder ein Keratoakanthom oder ein Melanom haben, die man dann operativ zuführen müsste. Ich habe nur [keine] Daten gefunden, die zeigen, wo die Melanome saßen. Ein Akanthom beispielsweise am Lid ist ja etwas sehr Unangenehmes. Sind die alle operiert worden? Wo saßen die Akanthome, die entfernt wurden? Ich frage, damit man ungefähr eine Vorstellung davon hat, wie beeinträchtigend das für Patienten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Die Keratoakanthome sitzen in der Regel in sonnenlichtexponierten Hautarealen im oberen Bereich, im Kopf-, Halsbereich, und wurden mit einfachen Maßnahmen entfernt. Es wird auch immer betont, dass es einfache Maßnahmen sind, eine einfache lokale Exzision. Es ist keine großartige Operation, sondern das sind kleine chirurgische Eingriffe, die letzten Endes keinen großen Impact auf den Patienten haben.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Gilt das auch – ich frage noch einmal – für mögliche Probleme im Vaginalbereich und für mögliche Speiseröhrenprobleme? Denn das scheint mir dann doch nicht mehr mit so einfachen Maßnahmen behandelbar zu sein.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Dazu muss man sagen, dass die Hinweise darauf, hier die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen durchzuführen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind, dazu dienen, Sicherheit für den Patienten zu generieren, das heißt nicht, dass diese Veränderungen in der Regel auftreten. Aber weil potenziell auch in den Bereichen eine Veränderung auftreten könnte, wird empfohlen, hier die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen durchzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell:

Wir haben ja nur Angaben, wie viele Patienten betroffen waren. Aber wir wissen aus den Melanomangaben, dass Patienten auch mehrfach betroffen waren. Deswegen würde ich Sie noch einmal bitten, zu sagen, wie viele zu exzidierende oder auch mit Kryotherapie zu behandelnde Läsionen jeweils auftraten.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Für die Einzelpatienten kann ich das natürlich nicht berichten. Es ist allerdings so, dass diese Hautveränderungen relativ früh in der Behandlung auftreten, median nach circa sieben, acht Wochen, und sie auch bei einzelnen Patienten mehrfach auftreten können. Wir wissen, dass ein bis acht derartige Keratoakanthome auftreten können. Aber – um es noch einmal zu wiederholen –: Diese Exzisionen sind keine großen Operationen. Das sind kleine Eingriffe unter Lokalanästhesie, einer lokalen Betäubung. Der Patient kann ambulant behandelt werden. Die Patienten kennen die Operationen ja auch schon durch ihre Grunderkrankung. Es ist ja nicht so, dass sie praktisch noch nie vorher operiert worden wären. Die Operation

der Grunderkrankung ist eine viel größere Maßnahme. Um es noch einmal zu sagen: Es sind kleine lokale Eingriffe mit Lokalanästhetik.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. Ohne das jetzt werten zu wollen – Wertungen gerade zum jetzigen Zeitpunkt stehen mir natürlich nicht an –, aber gleichwohl: Frau Dr. Wieseler hatte eben mehrfach auf den ohnehin relativ fragilen Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung hingewiesen. Ich kann mir vorstellen, dass acht aus Ihrer Sicht nur marginale, kleine Eingriffe, die in relativ kurzer Zeit aufeinander folgen müssen, natürlich durchaus in erheblicher Weise beeinträchtigend für die Patienten sind, auch wenn sie daran gewöhnt sind. Aber das ist halt die Frage, bei der es am Ende zu einem abwägenden Prozess kommen muss. – Jetzt fragt Herr Lindner, und dann fragen Frau Dr. Haas und Frau Dr. Nahnauer.

Herr Lindner:

Ich möchte das durchaus noch einmal zuspitzen. Es wurde ja vorhin dargestellt, dass an und für sich die Anforderungen an die Herstellung der Datenlage bis hin zu Patient Reported Outcomes eigentlich schon jahrelang bestehen. Warum – das ist die Frage – werden diese dann nicht entsprechend in diese Studien eingebaut? Geht man davon aus, dass die zu erwartenden Studienergebnisse so negativ sind, dass sie besser draußen bleiben, oder sehe ich das falsch?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte schön.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

So ist es nicht. Wir haben für diese Studie den Standardfragebogen in seiner Standardausprägung verwendet, ihn standardmäßig erhoben und die Ergebnisse analysiert. Insofern bin ich etwas weniger pessimistisch bei der Frage, ob wir das mit den Patient Reported Outcomes richtig gemacht haben, so wie es Herr Ludwig formuliert hat. Man kann über das Instrument Patient Reported Outcomes streiten. Wenn man es akzeptiert, dann wurde mit FACT-M, also dem Fragebogen für Patienten mit Melanom, ein gutes validiertes Instrument verwendet, und zwar in einer Form, wie es gemäß der Vorgaben des Instituts, das ihn entwickelt hat, verwendet werden soll.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Dann würde ich jetzt noch Frau Dr. Haas und Frau Dr. Nahnauer das Wort geben. Dann sollten wir versuchen, zu einem vorläufigen Fazit zu kommen. – Bitte schön, Frau Dr. Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich will noch einmal auf meine Frage zur Streuung der Nebenwirkungen zurückkommen. Ich möchte gar nicht diese Basalzellkarzinome als großes Problem nennen – von Ihnen wurde ja von vornherein andiskutiert, dass es hier vielleicht eine gewisse Überbetonung gibt –, sondern ich stelle mir angesichts der Vielzahl der häufigen, sehr häufigen Nebenwirkungen, die ja über mehrere Organsysteme streuen, eine Frage. Sie sagen, dass es Patienten gibt, die Ausschläge, Durchfall, Facialislähmungen und kardiologische Nebenwirkungen haben. Sind das dann immer dieselben Patienten, die sozusagen dieses Gesamtbild der gestreuten Nebenwirkungen haben, oder ist die Streuung, sind die Mechanismen der Nebenwirkungen völlig unabhängig? Beides ist ja vorstellbar, entweder dass es über gemeinsame Wirkmechanismen auf der Nebenwirkungsseite ausgelöst wird und man dann sozusagen immer gleich von mehreren Nebenwirkungen betroffen wird oder auch nicht. Das wäre für die

Beurteilung vielleicht wichtig. Sie haben so ein bisschen angedeutet – und wir kennen das ja auch von anderen onkologischen Therapeutika –, dass wer Nebenwirkungen hat, auch Wirkung hat. Gibt es so einen Aspekt auch hier?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Dazu sind verschiedene Sachen anzumerken. Zum einen sind die Hautnebenwirkungen natürlich auf dem Vemurafenib-Effekt begründet, und auch da ist es durchaus so, dass im einzelnen Patienten mehrere verschiedene Nebenwirkungen zusammenkommen, dass ein Patient nicht nur eine Nebenwirkungen, sondern verschiedene Arten von Nebenwirkungen erfährt. Aber letzten Endes sind es, um noch einmal darauf zurückzukommen, identifizierbare Nebenwirkungen, die erwartet werden und die behandelt werden können.

Hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen – Herr Andre hat es vorhin schon ausgeführt – war die große Anzahl der Fälle, die in der Studie dokumentiert wurden, Grad-1-Nebenwirkungen, eine geringe Anzahl waren Grad-3-Nebenwirkungen, und es gab keine darüber hinausgehenden Nebenwirkungen, die zu dem schlimmsten Ereignis, dem Tod, geführt hätten. Ist damit die Frage beantwortet?

Frau Dr. Haas:

Der eine Teil ja. Also wenn, dann mehrere. Aber verspricht Nebenwirkung nicht auch Wirkung?

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Nein. Die Korrelation kann man nicht ziehen. Dafür gibt es keinen Hinweis. Allerdings muss man in dem Zusammenhang vielleicht sagen, dass man natürlich kein super wirksames Medikament entwickeln kann, das keinerlei Nebenwirkung hat. Das ist Wunschdenken; ich kenne dafür kein Beispiel.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Als Nächstes fragt Frau Dr. Nahnauer, und dann gibt es noch eine Wortmeldung von Frau Dr. Steiner. Danach würde ich die Fragerunde abschließen wollen.

Frau Dr. Nahnauer:

Vielen Dank. Sie hatten ja die Verpflichtung, eine aktualisierte Analyse der Daten der Studie NO 25026 zum Überleben bei der EMA vorzulegen. Sind diese Daten, zumindest ein Teil, schon in dem Dossier, oder, wenn nicht, könnten Sie etwas zum Stand sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Im Dossier sind die Daten nicht enthalten, weil der Datenschnitt erst im Februar erfolgt ist und wir die Daten überhaupt erst Ende April zur Verfügung hatten. Wie sieht es jetzt aus, wenn ich die Daten ohne die Zensurierung verwende? Dann ist die Hazard Ratio bei 0,76 und das Konfidenzintervall geht von 0,63 bis 0,93.

Vielleicht gestatten Sie mir, noch ganz kurz eine Interpretationshilfe aus statistischer Sicht nachzuschieben: So eine Studie wird natürlich geplant, und wenn man eine Interimsanalyse dazwischen schiebt, die eine frühzeitige Beendigung erlaubt, dann kann das passieren, weil der Wirkstoff entweder besonders wirksam ist oder eben nicht wirksam. Wenn es inkonklusiv

ist, dann wird es weitergehen. Wir haben die Studie wegen Compelling Efficacy, also wegen überzeugender Wirksamkeit, beendet. Das setzt für die Analyse voraus, dass der Effekt riesengroß sein muss, wenn man wenige Patienten hat. Alle Datenschnitte, die danach erfolgen, haben nicht den gleichen Evidenzgrad, wenn man es von der Statistik her betrachtet. Noch etwas ist an dieser Stelle passiert. Die Patientenströme durch Crossover und Wechsel nach Progress beeinflussen so sehr das Ergebnis, dass Sie zwingend irgendwann eine Hazard Ratio, also einen Vergleich über den Quotienten zwischen den Therapien, bekommen, die sukzessive in Richtung 1 geht. Das ist aber etwas ganz Normales, das man in jeder dieser Studien bei langer Nachbeobachtung zwingend erwarten würde.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Ruof, Sie wollten dazu noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Wenn ich das noch einmal kurz ergänzen darf, auch in Bezug auf das IQWiG. Das IQWiG hat uns ja für die drei Datenschnitte, die im Dossier präsentiert wurden, ein hohes Verzerrungspotenzial hinsichtlich Overall Survival bescheinigt. Dem – das ist einer der Punkte in unserer Stellungnahme – können wir nicht zustimmen. Wir sagen: Insbesondere der erste Datenschnitt, nach dem dann eben das Crossover erfolgt ist, ist aus unserer Sicht nicht verzerrt. Das noch in Ergänzung als methodischer Hintergrund.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank. – Frau Dr. Steiner, bitte.

Frau Dr. Steiner:

Ich habe noch eine Frage zu den Hautläsionen. Sie hatten berichtet, dass bei einzelnen Patienten bis zu acht Läsionen auftraten. Wurde bei diesen Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen, und können Sie etwas zum Effekt einer Dosisanpassung, vielleicht bei Patienten, die hier ein besonderes Risiko haben, sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Ich möchte zunächst noch einmal kurz Stellung nehmen. Es gab einzelne Patienten, bei denen dies der Fall war. Es ist nicht die Regel, dass jeder Patient, der eine kutane Hautläsion erfährt, acht dieser Läsionen hat; das war letzten Endes der Range. Die meisten Patienten hatten einzelne Läsionen oder eine größere Anzahl, zwei oder drei. Die Anzahl acht ist das Maximum an Hautläsionen, die ein einzelner Patient erfahren hat.

Um Ihre Frage zu beantworten: Dosisanpassungen sind im Rahmen der Behandlung dieser Hautläsionen nicht erforderlich und haben auch nicht stattgefunden; sie hätten auch keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Hautläsion gehabt.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz da-rauf eingehen, was Herr Andre vorhin schon ausgeführt hat. Es gab eine entsprechende retrospektive Analyse aller dieser Hautläsionen, die man einsammeln konnte, also die noch verfügbar waren, um nachzusehen, wie der Malignitäts- bzw. Benignitätsgrad ist. Hier hat man durch unabhängige Spezialisten herausgefunden, dass nur eine ganz geringe Anzahl dieser ursprünglich per Protokoll für die Studie definierten Grad-3-Nebenwirkung Plattenepithel-karzinome der Haut waren und – das muss man noch ergänzen – dass es laut Literatur in der Behandlung dieser Art von Erkrankung quasi in keinem Fall zu einer Metastasierung, zu einer Streuung kommt und die

Behandlung in jedem Einzelfall durch die operative Entfernung, durch die operative Sanierung beendet ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Frau Dr. Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler:

Nur noch eine kurze Ergänzung zu der letzten Anmerkung von Herrn Ruof bezüglich des Verzerrungspotenzials des Overall Survival. Es ist richtig, dass das Crossover erst nach dem ersten Daten-schnitt möglich war. Aber auch für die Auswertung zum ersten Datenschnitt gab es schon eine ganze Reihe von Therapiewechslern, dann nicht Crossover, sondern auf andere Therapien, das Ganze ungleich verteilt zwischen den Armen. Also, wir würden da unseren Hinweis auf hohes Verzerrungspotenzial aufrechterhalten

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Ich würde dem gerne widersprechen. Ich bin bloß nicht sicher, ob das jetzt die Diskussionsrichtung ist, in die wir gehen wollen. Also, wenn Sie, Frau Wieseler, den Punkt aufrechterhalten – das kann man tun; zugegeben, ich hätte es nicht so gesehen –, dann würde das sicher für alle Endpunkte gelten, sprich: auch für die AEs.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Wieseler, möchten Sie darauf antworten, oder nehmen Sie das einfach so zur Kenntnis?

Frau Dr. Wieseler:

Das nehmen wir gern zur Kenntnis.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Auch noch gern.

(Heiterkeit)

Wir sind immer hocheifrig, wenn Dinge gern zur Kenntnis genommen werden. – Gibt es weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer oder an die Arzneimittelkommission? Ja, Frau Günther, bitte.

Frau Günther:

Ihr zugelassenes Anwendungsgebiet beschränkt die Anwendung ja nicht ausschließlich auf die Firstline, wie Ihre BRIM-3-Studie gelaufen ist. Haben Sie denn Daten, oder haben Sie vor, noch Studien durchzuführen, die die Wirksamkeit von Vemurafenib auch in einer späteren Therapielinie untersuchen?

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Zum einen: Es laufen Studienprogramme, die letztendlich Vemurafenib auch bei früherem Einsatz vorsehen. Dazu können die Kollegen gleich noch einmal Stellung beziehen. Zum anderen – im Kontext Ihrer Frage geht es vielleicht auch um einen dieser generellen Punkte –: Das ist ja eine Diskussion über die Epidemiologie dieser Erkrankung. Da haben wir auch bei Ipilimumab mit dem IQWiG nicht ganz übereingestimmt. Dazu möchte ich auf das Schreiben von uns an das Robert-Koch-Institut hinweisen, das wir auch beigelegt haben. Wir sind an das Robert-Koch-Institut herangetreten und haben gebeten, dort für uns die

Epidemiologie zu machen, weil wir sagen: Wir wissen es nicht. Am 23. September bekamen wir die Antwort, dass das RKI als Institut mit öffentlichem Auftrag grundsätzlich nicht im Auftrag privater Firmen tätig werden kann, und z war unabhängig von der Zahlung von Geldern. Wenn das IQWiG oder das BMG dies beauftragen würden, wäre das möglich. Das sage ich ein bisschen in Richtung BMG, weil Sie die Beweislast auf der einen Seite mit dem AMNOG-Verfahren umdrehen und wir auf der anderen Seite ja in so einem Fall dann nicht auf die öffentlichen Quellen zur – ich nenne es einmal so – Best Practice Epidemiologie zugreifen können. Das ist für uns auch noch eine Schwierigkeit im Hintergrund; das wollte ich nur am Rande erwähnen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Erläuterungswünsche? Herr Müller, bitte.

Herr Müller:

Ich habe eine Frage zu diesem Test. Können Sie sagen, wie viele Institute den z urzeit anbieten und wie weit da der Validierungsstatus ist? Gibt es Ringversuche? Wie sicher ist sozusagen in der Versorgung der Test für diese Mutation? Die Frage richtet sich möglicherweise auch an die Kliniker.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? – Herr Dr. Mundel.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Zunächst muss man sagen, dass bereits circa 80 bis 90 Prozent der behandelnden Zentren und Pathologien die BRAF-Analyse durchführen. Allerdings ist es so, dass dies in den meisten Fällen nicht mit dem Cobas-Test, der im Rahmen der Zulassungsstudie verwendet wurde, durchgeführt wird. Hier gibt es einen Ringversuch zur Qualitätssicherung in der Pathologie. Das war eine Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Pathologie mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Die genaue Zahl weiß ich jetzt momentan nicht, aber es waren sicherlich um die 50 oder über 50 Institute, die diese qualitätssichernde Maßnahme durchgeführt und auch bestanden haben.

Zur Frage, wie viele Institute den Cobas-Test verwenden: Es gibt in Deutschland eine Anzahl im einstelligen oder im niedrigen zweistelligen Bereich – zehn bis fünfzehn Institute; aber auch da möchte ich mich nicht festlegen –, die so eine Cobas-Maschine installiert haben. Dazu, ob sie den Test damit durchführen, habe ich keine Informationen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Andre zur Ergänzung.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, Sie stellen da eine ganz wichtige Frage. Hier geht es ja um die Therapieentscheidung für den Patienten. Da sollte man sicher sein, dass der Test valide Daten liefert. Es gibt verschiedene Testmethoden. Cobas ist eine davon. Alle Methoden sind basierend auf einer Technologie, die eine hohe Sensitivität und Spezifität hat, alle basieren auf Sequenzierung oder Polymerase-Chain-Reaction. Insofern geht es hier um einen Mutationsnachweis, der in der Diagnostik sehr, sehr sicher zu führen ist. Das heißt, Sie können auch andere Methoden nutzen und haben auch damit eine sehr gute Sicherheit bezüglich des Testergebnisses.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Dr. Haas, dann noch einmal Herr Professor Ruof und noch ein Patientenvertreter. Danach würde ich wirklich Schluss machen wollen.

Frau Dr. Haas:

Sie animieren mich doch noch einmal zu einer Nachfrage zu dem letzten Punkt. Es ist aber ein erheblicher Unterschied, was für Methoden Sie da in die Fläche bringen wollen, ob Sie zum Beispiel von der Sequenzierung oder von FISH reden. Wie ist da die Perspektive, wenn Sie an die Fläche denken?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: FISH geht nicht!)

– FISH geht nicht?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wird in diesem Fall nicht eingesetzt. Das sind wirklich Sequenzierungs- bzw. PCR-Technologien, die die Mutation direkt über Anwendung von entsprechenden Sequenzierungsprimern nachweisen. Der Test selber ist in der Methodik wirklich sehr klar und sehr sicher. Es ist in der Medizindiagnostik mit einer der am besten validierten Methodiken, die Sie nehmen können.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ein ganz kleiner Punkt. Diese Mutation ist nicht spezifisch für Melanome. Es gibt sie bei anderen Malignitäten, ganz konkret bei der Haarzell-Leukämie, und sie wird in zwei verschiedene Formen differenziert. Dies ist potenziell auch das Anwendungsgebiet für das Medikament. Also, das ist inzwischen relativ weit verbreitet.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Ein ganz kleiner Punkt nur am Rande. Eine Kuriosität – so nenne ich es einmal – des Systems ist, dass der Antrag unser Diagnostikkollegen auf das Reimbursement, auf die Erstattung der Kosten des Cobas-Testes, bislang abgelehnt wurde. Das nur am Rande. Das sind Herausforderungen im System, mit denen man umgehen muss. Selbstverständlich gibt es andere Verfahren, die im Moment eingesetzt werden. Aber dieser Umstand ist es vielleicht wert, erwähnt zu werden.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich möchte auf das Bezug nehmen, was Herr Ludwig von der AkdÄ gesagt hatte. Es geht um eine Art Antizipation über Analogieschluss aus der Erfahrung, die die Onkologen oft machen, dass nach den Studien in der praktischen Anwendung oft mehrere Nebenwirkungen erscheinen, die vorher nicht dokumentiert waren. Das ist aber ein Analogieschluss aus der Erfahrung. Ich möchte gerne darauf hinweisen, dass wir hier im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufgrund § 35a SGB V genau die Evidenz bewerten, die uns gerade vorliegt. Natürlich gibt es da auch oft Unsicherheit. Aber wenn Zulassungsbehörden über einen Analogieschluss etwas zulassen, kommt immer Kritik auf. Deswegen wundere ich mich ein bisschen über den Konsensprozess, so wie ihn Herr Ludwig am Anfang dieser Veranstaltung

dokumentiert hat. Er sagte, dass sozusagen antizipatorisch aufgrund der Erfahrung mit anderen Mitteln – er hat, glaube ich, die Zahl 80 Prozent genannt –, dass mehrere Nebenwirkungen später in der praktischen Anwendung erkennbar werden, der Konsens für dieses Produkt so erfolgt ist und man daher der IQWiG-Herabstufung gefolgt ist. Das ist ein Analogieschluss, und zum jetzigen Zeitpunkt liegt dafür keine Evidenz vor.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Bevor sich Herr Professor Ludwig verteidigt – das Recht muss man ihm, glaube ich, geben, weil seine Äußerungen, jedenfalls aus meiner Sicht, überinterpretiert worden sind –, möchte ich sagen, dass jetzt das Wort Herr Ludwig hat, und dann fragt noch Herr Schaaber. Danach würde ich die Rednerliste gerne schließen. – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Ich mache es ganz kurz. Ich glaube, Herr Dintsios hat das etwas falsch verstanden. Ich habe darauf hingewiesen, dass man in einem solchen Verfahren zu dem Zeitpunkt natürlich grundsätzlich die Evidenz berücksichtigt, die vorliegt, und vor allen Dingen die Unsicherheit, die substanzial ist, berücksichtigt. Herr Dintsios hat die Möglichkeit, unsere Stellungnahme nachzulesen. Dann wird er eindeutig sehen, dass wir keineswegs irgendetwas antizipiert haben, sondern dass wir uns ausgehend von den Daten im Dossier, von der Bewertung des IQWiG verhalten haben und gesagt haben: Vor diesem Hintergrund fällt es uns schwer, Nutzen, Wirksamkeit gegen vorhandene Schäden aufzurechnen. Daher sind wir der Einstufung des IQWiG gefolgt. Dies geschah basierend auf den Daten, die jetzt vorliegen.

Ich glaube, der andere Aspekt ist für dieses Gremium nicht ganz unwichtig: Wir haben jetzt, gerade in der Onkologie, eine Momentaufnahme, und in Zukunft werden wir sehen, dass in Real-Life-Situationen eine Vielzahl anderer Nebenwirkungen auftreten, die für die Patienten – und darum geht es ja letztlich – sehr unangenehm sind und mittelfristig eine neue Bewertung erfordern. Das war mein Hintergedanke.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Nur so hatte ich Sie verstanden, Herr Professor Ludwig, dass Sie eben ganz klar zum Ausdruck gebracht haben, dass wir die augenblickliche Momentaufnahme auf der Basis der jetzt vorliegenden Fakten zu bewerten haben. Der Rest war von mir nur als Addendum mit Blick auf mögliche Entwicklungen in der Zukunft, die aber sicherlich keine harten Fakten für die Bewertung sind, verstanden worden. – Dann haben wir als Letzten Herrn Schaaber, bitte.

Herr Schaaber:

Im Grunde genommen hat Herr Ludwig meine Frage schon beantwortet. Deswegen ziehe ich sie zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Wenn es keine weiteren Fragen mehr gibt, dann möchte ich mich ganz, ganz herzlich bei unseren Gästen für diesen aus meiner Sicht sehr aufschlussreichen und sehr hilfreichen konstruktiven Dialog in den letzten anderthalb Stunden bedanken. Ich habe für mich einige neue wichtige Erkenntnisse gewonnen. Ich glaube, wir alle haben vielleicht durch die Fragestellungen den einen oder anderen neuen Blickwinkel über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus gewonnen. Wir werden selbstverständlich auch die Dinge, über die heute nicht diskutiert worden ist, in die von uns zu treffende Entscheidung einbeziehen. Das ist ganz selbstverständlich.

Ich möchte Ihnen ganz herzlichen Dank sagen für das Engagement, mit dem Sie hier verständlicherweise Ihre Belange vertreten haben. Aus meiner Sicht befinden wir uns hier in einem Bereich – und das ist, glaube ich, der absolute Dreh- und Angelpunkt –, in dem wir –

ich verwende das Wort „Saldierung“ – vor der Grundsatzfrage stehen: Wie kann ein unzweifelhaft vorhandener Nutzen, ein Zusatznutzen, in irgendeiner Form gewogen, abgewogen werden gegen Nebenwirkungen, die nach meinem Eindruck fassbar, erkennbar, behandelbar sind, von denen man aber gleichwohl in letzter Konsequenz abprüfen muss, inwieweit sie den Patienten jeweils in seinem konkreten Krankheitszustand beeinträchtigen? Das ist, glaube ich, eine ganz schwere Entscheidung, über die wir sicherlich auch länger diskutieren werden und diskutieren müssen. Vor diesem Hintergrund sage ich für mich – ich glaube, das aber auch für die Bänke sagen zu können –, dass die vergangenen anderthalb Stunden wertvolle Erkenntnisse gebracht haben. – Ganz herzlichen Dank und gute Heimfahrt.

(Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr)

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

### **Kriterien zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-  
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-  
pie nach §35a SGB V**

**Vorgang: 2011-B-0XX**

Stand: Juni 2011

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Vemurafenib

#### nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipilimumab: fortgeschrittenes Melanom</li> <li>• Lomustin: metastasiertes malignes Melanom</li> <li>• Dacarbazin: metastasiertes malignes Melanom</li> </ul>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlentherapie: Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist.</li> </ul>
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• G-BA-Beschluss vom 17.12.2009: Änderung der AM-RL Anlage VI Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</li> <li>• Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im (ähnlichen) Anwendungsgebiet: Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem Melanom: "Best Supportive Care"</li> </ul>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</li> </ul>	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung / Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Vemurafenib	Die Zulassung von Vemurafenib ist geplant für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (07-2011)
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A® wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] • Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind. (02-2010)
Interferon α 2b L03AB05 IntronA®	Malignes Melanom: als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z.B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. (08-2010)
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: [...] • bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome). (09-2007)
Temozolomid L01AX03 Temodal®	G-BA-Beschluss vom 20. Dezember 2005: Erteilung eines Auftrags zur Erstellung der Bewertungen für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Experten-gruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben vom 04.06.2010), da Antrag auf entsprechende Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Dacarbazin L01AX04 Detimedac®	Detimedac® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (07-2006)

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien, www.cellpharm.de

## Indikation für die Recherche: **Malignes Melanom**

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „malignes Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 23.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 95 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 11 Quellen eingeschlossen. Durch eine weitere Handrecherche wurden 3 zusätzliche Hinweise zu möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien anderer Organisationen identifiziert und eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Aus vorliegenden Publikationen ergeben sich als meist verbreitete und beschriebene Therapie im metastasierten Stadium die Mono-Chemotherapie mit Dacarbazin. Hierzu liegt keine Evidenz aus RCTs hinsichtlich des Überlebens (overall survival oder als progression free survival) im Vergleich zum *best supportive care* vor.

<b>Cochrane Reviews</b>	
<b>Crosby T et al.</b> Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.	Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. <ul style="list-style-type: none"><li>• keine RCTs vorhanden</li></ul>
<b>Sasse AD et al.</b> Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.	Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. <ul style="list-style-type: none"><li>• keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie</li><li>• increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate and toxic effects were increased</li></ul>
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006.	"Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review" <ul style="list-style-type: none"><li>• keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. <i>best supportive care</i>. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival</li></ul>

London: NHS, 2006.	
<b>Leitlinien</b>	
<b>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).</b> Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.	<ul style="list-style-type: none"> <li>für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (keine Angaben zu Qualität/Methodik der Empfehlungen)</li> </ul>
<b>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.</b> Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II; Response-Raten). Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer.</li> <li>Empfehlung: Patienten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C).</li> </ul>
<b>SIGN.</b> Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edinburgh: SIGN, 2003.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A).</li> <li>Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A).</li> </ul>
<b>Marsden JR et al.</b> Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.	<p>U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Revised, Recommendations for metastatic disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</li> </ul>
<b>Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonsige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews</b>	
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.	<ul style="list-style-type: none"> <li>genannter Standard-Comparator: <i>best supportive care</i></li> </ul>
<b>Lui P et al.</b> Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms</li> <li>kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie-Kombinationen</li> </ul>

<p><b>Garbe C et al.</b> Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. <i>Melanoma Res</i> 2008; 18 (2): 152-60.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie-Kombinationen</li> </ul>
<p><b>Larkin J, Gore M.</b> Malignant melanoma (metastatic). <i>Clin Evid (Online)</i> 2008; 08: 1718.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Evidenz für Nutzen einer Chemotherapie i.Vgl. zu <i>best supportive care</i></li> <li>• in Anbetracht der moderaten Nebenwirkungen kann eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.</li> <li>• kein Vorteil einer Chemotherapie-Kombination gegenüber einer Monotherapie</li> </ul>
<p><b>Nashan D et al.</b> Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2007; 21 (10): 1305-18.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goldstandard: Dacarbazin</li> <li>• kein Vorteil einer Chemotherapie-Kombination gegenüber einer Monotherapie</li> </ul>
<p><b>Quirt I et al.</b> Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. <i>Oncologist</i> 2007; 12 (9): 1114-23. / <b>National Horizon Scanning Centre.</b> Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence indicates that single-agent temozolomide has a similar efficacy and toxicity profile to dacarbazine</li> <li>• addition of interferon to temozolomide resulted in higher response rates; survival was similar for both treatments, combination was associated with higher toxicity</li> </ul>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Medline/PubMed am 23.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Major Topic]	4298
#2	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	51
#3	Search "lomustine"[Supplementary Concept]	1623
#4	Search "dacarbazine"[Supplementary Concept]	3972
#5	Search (((("ccnu"[Title/Abstract]) OR "ceenu"[Title/Abstract]) OR cecenu[Title/Abstract]) OR "belustine"[Title/Abstract]) OR "lomustine"[Title/Abstract]	1798
#6	Search (((((((("biocarbazine"[Title/Abstract]) OR "decarbazine"[Title/Abstract]) OR "deticene"[Title/Abstract]) OR "dimethyl imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "dtic"[Title/Abstract]) OR "dimethyl triazeno imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "icdt"[Title/Abstract]) OR "dacarbazine"[Title/Abstract]	2276
#7	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	6936
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR "malignant melanoma"[Title/Abstract]	66024
#9	Search (#7) AND #8	1479
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	14

#2 → Dokumente komplett in Datenbank

#10 → 12 Dokumente noch importiert

### Cochrane Library am 23.03.2011

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees	908
#2	(melanoma):ti,ab,kw	1629
#3	(#1 OR #2)	1629
#4	(Dacarbazine):ti,ab,kw or (Biocarbazine):ti,ab,kw or (Decarbazine):ti,ab,kw or (Deticene):ti,ab,kw or (Dimethyl Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw	558
#5	(Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw or (DTIC):ti,ab,kw or (ICDT):ti,ab,kw	221
#6	(Lomustine):ti,ab,kw or (Belustine):ti,ab,kw or (CCNU):ti,ab,kw or (Cecenu):ti,ab,kw or (CeeNU):ti,ab,kw	553
#7	(#4 OR #5 OR #6)	1105
#8	(#3 AND #7)	289
#9	(#8), from 2005 to 2011	54
#10	(#1 OR #2):ti,ab,kw , from 2005 to 2011	7

#9: Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2]

#10: auf CR beschränkt → von 7 keine neuen relevanten Dokumente

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 95 Quellen.

---

## Literatur:

**Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).** Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006. [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=476](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=476), Zugriff am 25.03.2011.

**Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.** Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp111.pdf>, Zugriff am 16.03.2011.

**Crosby T, Fish R, Coles B, Mason M.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.

**Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R.** Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.

**Larkin J, Gore M.** Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.

**Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR.** Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.

**Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C.** Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.

**Nashan D, Muller ML, Grabbe S, Wustlich S, Enk A.** Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (10): 1305-18.

**National Horizon Scanning Centre.** Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1182/1688.f7e6b8c4e1515c8735800711f434f73d.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NICE, 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28907/28907.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/53378/53378.pdf>, Zugriff am 15.03.2011

**Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M.** Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1114-23.

**Sasse AD, Sasse EC, Clark Luciana GO, Ulloa L, Clark Otavio AC.** Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1): CD005413.pub2.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edinburgh: SIGN, 2003. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign72.pdf>, Zugriff am 30.03.2011.