



über 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. März 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2 Nutzenbewertung	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG	36

5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	153
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA	161
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	180
5.5	Stellungnahme der Medac GmbH	191
5.6	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	195
5.7	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	211
5.8	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	226
D.	Anlagen	239
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	239
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	257

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 oder nach Ablauf eines befristeten Beschlusses an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

- zugelassene Anwendungsgebiete,
- medizinischer Nutzen,
- medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 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

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 20. Februar 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 6. September 2013 ausgesprochen. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 5. September 2013 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vemurafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2013 auf den Internetseiten des G-BA (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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen 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 Absatz 7 VerfO fest-

gelegten 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 in 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.¹

2.1.2 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

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib

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, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib 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. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.

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, 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/m² 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.

Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.

Diese Befunde und eine Auflage der Europäische Zulassungsbehörde bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern rechtfertigten es, den Beschluss vom 6. September 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wurde eine Frist von einem Jahr als ausreichend angesehen.

Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.

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.

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 therapie-relevanten 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 therapie-relevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.

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 waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3 , sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.

Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Keratoakanthome (11 % versus 0,7 %) 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 therapie relevanten 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.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.

2.3 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: 24.01.2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vemurafenib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Dermatologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen).

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, QT-Verlängerung, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht-kutanen Plattenepithelkarzinomen sowie von neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Photosensibilität), 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 nicht-BRAF-V600E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor. Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer medikamentösen antineoplastischen Therapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits medikamentös antineoplastisch 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 des Zusatznutzens von Vemurafenib für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2014). 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 Anhängigkeit 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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130, § 130a, und § 130b SGB V erhoben.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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.

Die Kosten für den Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten die mit Vemurafenib, als auch Patienten die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ihren BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der 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 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Vemurafenib vom 6. September 2012 wurde auf ein Jahr befristet und lief zum 6. September 2013 aus.

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat am 9. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 5. September 2013 eingereicht. Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO war der 6. September 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. September 2013 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 Dokuments zum Wirkstoff Vemurafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Januar 2014 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 25. Februar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung 6. März 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	21. Januar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Februar 2014 18. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

5. Beschluss



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

Vom 6. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung 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 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

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

Vemurafenib

Beschluss vom: 6. März 2014
 In Kraft getreten am: 6. März 2014
 BAnz AT 20.03.2014 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Vemurafenib (Zelboraf®) 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 (BRIM3) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
1. Datenschnitt (30.12.2010) ²					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	336	9,23 [8,05; n.e.]	336	7,75 [6,28; 10,28]	HR: 0,37 [0,26; 0,55] <0,001
2. Datenschnitt (31.03.2011) ²					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	n.e. ³ [9,59; n.e.]	338	8,80 [7,33; 10,28]	HR: 0,47 [0,35; 0,62] <0,001
Mit Zensurierung der „cross-over“-Patienten ⁴ (n=50) ⁵	337	n.e. ³ [9,59; n.e.]	338	7,89 [7,26; 9,63]	HR: 0,44 [0,33; 0,59] <0,001
3. Datenschnitt (03.10.2011) ²					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,9 [9,1; 12,2]	HR: 0,67 [0,54; 0,84]

² Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 9

³ Medianes Überleben nicht erreicht

⁴ Der Wechsel in den Vemurafenib-Arm („cross-over“) war nach dem 1. Datenschnitt erlaubt

⁵ Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben - RCT

					<0,001
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ⁴ (n=81) ⁵	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,6 [7,9; 11,8]	HR: 0,62 [0,49; 0,77] <0,001
4. Datenschnitt (01.02.2012) ⁵					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,76 [0,63; 0,93] 0,007
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ⁴ (n=83)	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,70 [0,57; 0,87] <0,001
5. Datenschnitt (20.12.2012) ⁵					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,79 [0,66; 0,95] 0,0099
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ⁴ (n=84)	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,78 [0,64; 0,94] 0,0101

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Morbidität					
	N	Score zu Studienbeginn [SE]	N	Score zu Studienbeginn [SE]	Gruppenunterschied Effekt [SE] p-Wert
Schmerz (VAS) ^{6,7,8}	319	2,2 [0,1]	264	2,4 [0,2]	-0,39 [0,33] 0,235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-M Gesamtscore ^{6,7}	Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine nicht validierte verkürzte Version des FACT-M verwendet. Der daraus errechnete Gesamtscore wird deshalb im vorliegenden Beschluss nicht dargestellt.				
Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer)					
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)⁹	N	Patienten mit Ereignissen n (%)⁹	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
1. Datenschnitt (30.12.2010) ¹⁰					

⁶ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 10

⁷ Bewertung erfolgte bis zum 6. Zyklus Dacarbazin

⁸ Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala

⁹ Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE

¹⁰ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 11

UEs gesamt	336	326 (97)	282	253 (90)	1,08 [1,00; 1,13] <0,001
CTCAE-Grad \geq 3	336	168 (50)	282	86 (30)	1,64 [1,33; 2,01] <0,001
Schwerwiegende UE	336	110 (33)	282	45 (16)	2,05 [1,51; 2,79] <0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	336	19 (6)	282	12 (4) ¹¹	1,33 [0,66; 2,69] 0,446
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	336	213 (63)	282	182 (65)	0,98 [0,87; 1,11] 0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus, Hyperkeratose)	336	302 (90)	282	53 (19)	4,78 [3,74; 6,11] <0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	336	225 (67)	282	67 (24)	2,82 [2,26; 3,52] <0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	336	152 (45)	282	67 (24)	1,90 [1,50; 2,42] <0,001

¹¹ Diskrepanz zum 4. Datenschnitt aufgrund von Fehlkodierungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose)	336	144 (43)	282	25 (9)	4,83 [3,26; 7,17] <0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	336	74 (22)	282	33 (12)	1,88 [1,29; 2,75] <0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	336	32 (10)	282	51 (18)	0,53 [0,35; 0,80] 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (Pyrexie, Periphere Ödeme) ¹²	336	213 (63)	282	142 (50)	1,26 [1,09; 1,45] 0,001
Leberfunktionsstörungen ¹²	336	59 (18)	282	13 (5)	3,81 [2,13; 6,8] <0,001
QT-Verlängerung ¹²	336	28 (8)	282	16 (6)	1,47 [0,81; 2,66] 0,20
4. Datenschnitt (01.02.2012) ¹²					
UEs gesamt	337	334 (99)	287	264 (92)	1,08 [1,04; 1,12] <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	337	223 (66)	287	103 (36)	1,84 [1,55; 2,19] <0,001
Schwerwiegende UE	337	158 (47)	287	53 (18)	2,54 [1,94; 3,32] <0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	337	24 (7)	287	6 (2)	3,41 [1,41; 8,23] 0,006
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	337	251 (74)	287	197 (69)	1,085 [0,98; 1,2] 0,11

¹² Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse-RCT

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus, Hyperkeratose)	337	323 (96)	287	74 (26)	3,72 [3,05; 4,53] <0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	337	267 (79)	287	85 (30)	2,68 [2,22; 3,22] <0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	337	215 (64)	287	77 (27)	2,38 [1,93; 2,93] <0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose, Melanozytärer Nävus)	337	207 (61)	287	30 (10)	5,88 [4,15; 8,33] <0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	337	107 (32)	287	39 (14)	2,34 [1,68; 3,25] <0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	337	53 (16)	287	60 (21)	0,75 [0,54; 1,05] 0,095
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (Pyrexie, Periphere Ödeme)	337	269 (80)	287	162 (56)	1,41 [1,26; 1,59] <0,001
Leberfunktionsstörungen	337	89 (26)	287	18 (6)	4,21 [2,60; 6,82] <0,001
QT-Verlängerung	337	48 (14)	287	18 (6)	2,27 [1,35; 3,81] 0,002

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

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

Anzahl: 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: 24.01.2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vemurafenib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Dermatologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen).

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, QT-Verlängerung, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht kutanen Plattenepithelkarzinomen sowie von neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Photosensibilität), 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 nicht-BRAF-V600E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor. Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer medikamentösen antineoplastischen Therapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits medikamentös antineoplastisch 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 des Zusatznutzens 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/d	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1890 mg	17 Zyklen ¹³	1	17

Verbrauch:

¹³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2920 Tabletten
Dacarbazin	1000 mg	1000 mg	34 Packungen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2.888,69 € ² , 1.895,87 € ³	1.804,07 € [1,80 € ⁴ ; 90,00 € ⁵]
Dacarbazin	213,27 € ¹⁴	130,68 € [1,80 € ¹⁶ ; 80,79 € ¹⁷]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

¹ Jeweils größte Packung

² Apothekenabgabepreis lt. Lauer-Taxe

³ Apothekenabgabepreis auf Basis des Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2014

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib	94.069,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4.443,12 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17 ¹²	1.343 €

¹² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. März 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung 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 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Vemurafenib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Vemurafenib (Zelboraf®) 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 (BRIM3) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	
Mortalität					
1. Datenschnitt (30. Dezember 2010) ¹					
Gesamtüberleben – Gesamtpopulation	336	9,23 [8,05; n. e.]	336	7,75 [6,28; 10,28]	HR: 0,37 [0,26; 0,55] < 0,001
2. Datenschnitt (31. März 2011) ¹					
Gesamtüberleben – Gesamtpopulation	337	n. e. ² [9,59; n. e.]	338	8,80 [7,33; 10,28]	HR: 0,47 [0,35; 0,62] < 0,001
Mit Zensurierung der „cross-over“-Patienten ³ (n = 50) ⁴	337	n. e. ² [9,59; n. e.]	338	7,89 [7,26; 9,63]	HR: 0,44 [0,33; 0,59] < 0,001
3. Datenschnitt (3. Oktober 2011) ¹					
Gesamtüberleben – Gesamtpopulation	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,9 [9,1; 12,2]	HR: 0,67 [0,54; 0,84] < 0,001

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 9

² Medianes Überleben nicht erreicht

³ Der Wechsel in den Vemurafenib-Arm („cross-over“) war nach dem 1. Datenschnitt erlaubt

⁴ Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT



Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n = 81) ⁴	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,6 [7,9; 11,8]	HR: 0,62 [0,49; 0,77] < 0,001
4. Datenschnitt (1. Februar 2012)⁴					
Gesamtüberleben – Gesamtpopulation	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,76 [0,63; 0,93] 0,007
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n = 83)	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,70 [0,57; 0,87] < 0,001
5. Datenschnitt (20. Dezember 2012)⁴					
Gesamtüberleben – Gesamtpopulation	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,79 [0,66; 0,95] 0,0099
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n = 84)	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,78 [0,64; 0,94] 0,0101
Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Morbidität					
	N	Score zu Studienbeginn [SE]	N	Score zu Studienbeginn [SE]	Gruppen- unterschied Effekt [SE] p-Wert
Schmerz (VAS) ^{5, 6, 7}	319	2,2 [0,1]	264	2,4 [0,2]	-0,39 [0,33] 0,235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-M Gesamtscore ^{5, 6}	Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine nicht validierte verkürzte Version des FACT-M verwendet. Der daraus errechnete Gesamtscore wird deshalb im vorliegenden Beschluss nicht dargestellt.				
Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer)					
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ⁸	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ⁸	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
1. Datenschnitt (30. Dezember 2010)⁹					
UEs gesamt	336	326 (97)	282	253 (90)	1,08 [1,00; 1,13] < 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	336	168 (50)	282	86 (30)	1,64 [1,33; 2,01] < 0,001

⁵ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 10

⁶ Bewertung erfolgte bis zum 6. Zyklus Dacarbazin

⁷ Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala

⁸ Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE

⁹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 11



Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Schwerwiegende UE	336	110 (33)	282	45 (16)	2,05 [1,51; 2,79] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	336	19 (6)	282	12 (4) ¹⁰	1,33 [0,66; 2,69] 0,446
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	336	213 (63)	282	182 (65)	0,98 [0,87; 1,11] 0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Aus- schlag, Alopezie, Photosensibi- lität, Pruritus, Hyperkeratose)	336	302 (90)	282	53 (19)	4,78 [3,74; 6,11] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankun- gen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	336	225 (67)	282	67 (24)	2,82 [2,26; 3,52] < 0,001
Erkrankungen des Nerven- systems (Kopfschmerzen)	336	152 (45)	282	67 (24)	1,90 [1,50; 2,42] < 0,001
Gutartige, bösartige und unspe- zifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapil- lome, kutanes Plattenepithel- karzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose)	336	144 (43)	282	25 (9)	4,83 [3,26; 7,17] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	336	74 (22)	282	33 (12)	1,88 [1,29; 2,75] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	336	32 (10)	282	51 (18)	0,53 [0,35; 0,80] 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungs- ort (Pyrexie, Periphere Ödeme) ¹¹	336	213 (63)	282	142 (50)	1,26 [1,09; 1,45] 0,001
Leberfunktionsstörungen ¹¹	336	59 (18)	282	13 (5)	3,81 [2,13; 6,8] < 0,001
QT-Verlängerung ¹¹	336	28 (8)	282	16 (6)	1,47 [0,81; 2,66] 0,20
4. Datenschnitt (1. Februar 2012)¹¹					
UEs gesamt	337	334 (99)	287	264 (92)	1,08 [1,04; 1,12] < 0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	337	223 (66)	287	103 (36)	1,84 [1,55; 2,19] < 0,001
Schwerwiegende UE	337	158 (47)	287	53 (18)	2,54 [1,94; 3,32] < 0,001

¹⁰ Diskrepanz zum 4. Datenschnitt aufgrund von Fehlkodierungen

¹¹ Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse-RCT



Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Therapieabbrüche aufgrund von UE	337	24 (7)	287	6 (2)	3,41 [1,41; 8,23] 0,006
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	337	251 (74)	287	197 (69)	1,085 [0,98; 1,2] 0,11
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus, Hyperkeratose)	337	323 (96)	287	74 (26)	3,72 [3,05; 4,53] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	337	267 (79)	287	85 (30)	2,68 [2,22; 3,22] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	337	215 (64)	287	77 (27)	2,38 [1,93; 2,93] < 0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose, Melanozytärer Nävus)	337	207 (61)	287	30 (10)	5,88 [4,15; 8,33] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	337	107 (32)	287	39 (14)	2,34 [1,68; 3,25] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	337	53 (16)	287	60 (21)	0,75 [0,54; 1,05] 0,095
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (Pyrexie, Periphere Ödeme)	337	269 (80)	287	162 (56)	1,41 [1,26; 1,59] < 0,001
Leberfunktionsstörungen	337	89 (26)	287	18 (6)	4,21 [2,60; 6,82] < 0,001
QT-Verlängerung	337	48 (14)	287	18 (6)	2,27 [1,35; 3,81] 0,002

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

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

Anzahl: 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: 24. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vemurafenib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Dermatologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen).



Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, QT-Verlängerung, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht kutanen Plattenepithelkarzinomen sowie von neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Photosensibilität), 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 nicht-BRAF-V600E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor. Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer medikamentösen antineoplastischen Therapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer [AJCC]-Klassifikation) untersucht. Bereits medikamentös antineoplastisch 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 des Zusatznutzens 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/d	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1 890 mg	17 Zyklen ¹²	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹³	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 (Apothekenabgabepreis) ¹³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2 888,69 € ¹⁴ , 1 895,87 € ¹⁵	1 804,07 € [1,80 € ¹⁶ ; 90,00 € ¹⁷]
Dacarbazin	213,27 € ¹⁴	130,68 € [1,80 € ¹⁶ ; 80,79 € ¹⁷]

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib	94 069,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4 443,12 €

¹² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

¹³ jeweils größte Packung

¹⁴ Apothekenabgabepreis lt. Lauer-Steuer

¹⁵ Apothekenabgabepreis auf Basis des Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17 ¹²	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. März 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. September 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Vemurafenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Dezember 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A, Tragende Gründe S. 4 – 5.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vemurafenib (Neubewertung nach Frist... Seite 1 von 4

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.12.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.01.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2014

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO G-BA

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-09-15-D-074)

- [Modul 1 \(440.3 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-371/2013-09-02_Modul1_Vemurafenib.pdf)

- [Modul 2 \(714.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-372/2013-09-02_Modul2_Vemurafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-372/2013-09-02_Modul2_Vemurafenib.pdf)
- [Modul 3 \(1.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-373/2013-09-02_Modul3_Vemurafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-373/2013-09-02_Modul3_Vemurafenib.pdf)
- [Modul 4 \(4.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-374/2013-09-02_Modul4A_Vemurafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-374/2013-09-02_Modul4A_Vemurafenib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(302.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-79/Information%20zur%20zVT_Vemurafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-79/Information%20zur%20zVT_Vemurafenib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vemurafenib (Zelboraf®):

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.12.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(219.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-375/2013-12-11_A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-375/2013-12-11_A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.01.2014
- Mündliche Anhörung: 28.01.2014

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 - 2013-09-15-D-074*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

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 **06.01.2014** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vemurafenib - 2013-09-15-D-074*) 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.

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 28.01.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt.

Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2014 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 März 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 28.01.2014 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vemurafenib**

Stand: 21. Januar 2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	03.01.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	03.01.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.01.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	06.01.2014
Medac GmbH	06.01.2014
Almirall Hermal GmbH	06.01.2014
Deutsche Gesellschaft Hämatologie und Onkologie	06.01.2014
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	06.01.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Herr Prof. Ruof Herr Dr. Knoerzer Frau Dr. Schöbel Frau Dr. Paetzold
Glaxo Smith Kline GmbH & CO. KGaA	Herr Dr. Schwenke Frau Slawik
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Rasch
Medac Pharma GmbH	Herr Dr. Erdmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Herr Prof. Wörmann
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	Herr Prof Weichenthal Herr Prof. Dr. Schadendorf

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03.01.2014
Stellungnahme zu	Vemurafenib (Zelboraf®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme der Roche Pharma AG

Mit der Markteinführung von Vemurafenib am 21.02.2012 hat der pU erstmalig ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vorgelegt (Vorgangsnummer 2012-03-15-D-029). In der Summe attestierte der G-BA in seinem Beschluss einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Rahmen dieses Verfahrens befristete der G-BA den am 06.09.2012 veröffentlichten Beschluss auf ein Jahr. Am 05.09.2013 wurde mit der Neueinreichung des Nutzendossiers durch den pU das Verfahren zur Nutzenbewertung erneut gestartet (Vorgangsnummer 2013-09-15-D-074).

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 06.09.2012 sind die Unsicherheiten beschrieben, die zur Befristung des Beschlusses geführt haben. Diese Unsicherheiten spiegeln sich auch in der Einstufung der Aussagesicherheit („Hinweis“) wider (1).

Die genannten Unsicherheiten wurden wie folgt beschrieben:

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 gesicherte 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 (1).

Zudem wurde vermerkt, dass für Patienten mit BRAF V600 nichtE-Mutationen bislang nur unzureichende Daten vorliegen. Diese Gründe bildeten die Basis, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen. Diese weiteren Erkenntnisse sollen eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Der G-BA sah hierfür eine Frist von einem Jahr als ausreichend an. Da diese Frist zu kurz war, um neue Studiendaten zu generieren, erfolgte eine schriftliche Anfrage des pU an den G-BA bezüglich der gewünschten Inhalte. Im Antwortschreiben des G-BA wurde nochmals explizit auf die Verfügbarkeit des 4. Datenschnitts der Studie NO25026 (BRIM3) hingewiesen, der nach Beginn des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Vemurafenib auch an die EMA übermittelt wurde. Für dessen Einreichung wurde die Frist von einem Jahr als ausreichend erachtet. Zusätzlich wies der G-BA darauf hin, dass prinzipiell auch der Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens möglich ist. Sollten die Limitationen einer Studie, verur-

sacht durch einen frühen Cross-Over nicht dazu geeignet sein, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zu zeigen, müssen andere geeignete valide Daten, beispielsweise ein sogenannter historischer Vergleich vorgelegt werden (2).

Der pU ist dem Wunsch des G-BAs nachgekommen und hat die geforderten Daten im neuen Nutzendossier rechtzeitig zum Ablauf der Befristung eingereicht (Vorgangsnummer 2013-09-15-D-074). Im Rahmen der Wiedereinreichung wurden der 4. und 5. Datenschnitt der Studie NO25026 (BRIM3), zusätzliche Subgruppenanalysen (inklusive der Subgruppen BRAF V600E und BRAF V600 nichtE) und ein methodisch umfassender historischer Vergleich dargestellt. Diese Daten wurden vom IQWiG in der Neubewertung von Vemurafenib nicht berücksichtigt.

Für die vorliegende Stellungnahme ergibt sich folgende Gliederung:

I. Der historische Vergleich

1. Fragestellung und Hintergründe

2. Prüfung der Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus für Dacarbazin und Temozolomid im Rahmen einer retrospektiven Studie (Prädiktivitätsstudie)

2.1 Ausgangslage und Ablauf der Prädiktivitätsstudie

2.2 Methodisches Vorgehen der Prädiktivitätsstudie

2.3 Ergebnisse der Prädiktivitätsstudie

2.3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs und der Analysepopulationen

2.3.2 Vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dacarbazin- und Temozolomid-Behandlung

2.3.3 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom BRAF Mutationsstatus

2.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

3. Systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Dacarbazin- und Temozolomid-Studien in der Indikation fortgeschrittenes Melanom

3.1 Medizinische Vorüberlegung der Literaturrecherche

3.2 Methodische Vorüberlegung zur Informationssynthese

3.3 Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche

3.4 Ergebnis der initialen Literaturrecherche

3.5 Ergänzende Literaturrecherche

4. Generierung benötigter Informationen aus Publikationen

5. Grafischer und numerischer Ansatz für die historischen Vergleiche

5.1 Generelle Überlegungen für die Durchführung der historischen Vergleiche

5.2 Zeittrends und Selektion des Studienpools im Rahmen des historischen Vergleichs

5.3 1-Jahres-Überlebensraten der Studienpools in Relation zu den 1-Jahresüberlebensraten der Studie NO25026 (BRIM3)

5.4 Fazit

- II. Validität der Datenschnitte/Verzerrungspotential aus der Studie NO25026 (BRIM3)**
- III. Zusätzliche Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus**
- IV. Suche in Studienregistern zur Identifikation aller relevanten RCTs für Vemurafenib**
- V. Bestimmung der Behandlungsdauer mit Vemurafenib**
- VI. GKV-Patienten in der Zielpopulation**
- VII. Beschreibung der Kosten für notwendige GKV-Leistungen**
- VIII. Zusammenfassung der Stellungnahme**

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.11, Z.25- 31	<p>Anmerkung:</p> <p>I.) Der historische Vergleich</p> <p>In der Wiedervorlage des Dossiers zu Vemurafenib folgt der pU einer Empfehlung des G-BA (2), in der dieser einen historischen Vergleich als Basis des Evidenzgewinns innerhalb der Wiedervorlagefrist vorschlägt. Da in dieser kurzen Befristungszeit keine neue klinische Studie durchgeführt werden konnte, fokussiert der historische Vergleich darauf, den Dacarbazin-Effekt der Studie NO25026 (BRIM3) in einen neuen Kontext zu setzen.</p> <p>In der Studie NO25026 (BRIM3) ergab sich eine unerwartet lange Überlebenszeit der Patienten im Dacarbazin-Arm und in Folge dessen eine geringere Differenz des medianen Überlebens zwischen den Behandlungsarmen als erwartet. Es stellt sich deshalb die Frage, ob der Effekt, den Dacarbazin in der Studie NO25026 (BRIM3) gezeigt hat, der tatsächlichen Wirksamkeit von Dacarbazin entspricht. Diese Überlegung bildet die Basis für die Durchführung eines historischen Vergleichs. Er liefert ein besseres Bild für die Wirksamkeit von Dacarbazin beim fortgeschrittenen malignen Melanom. Der historische Vergleich stellt eine extern kontrollierte Studie (ICH E9) dar. Damit hat er zwar nicht den gleichen Evidenzgrad</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.16, Z.1-5, S.17, Z.11-22, S.18, Z.8-11, S.18, Z.34-	<p>wie ein RCT, dennoch ist er ein valides Instrument zur Evidenzgenerierung. Dies gilt insbesondere für Situationen, in denen der Behandlungseffekt so groß ist (nahe einem oder gleich einem dramatischen Effekt), dass ausgeschlossen werden kann, dass das Ergebnis allein durch systematische Verzerrung entsteht. Insgesamt wird damit das Evidenzniveau erhöht. Es werden zusätzliche Informationen zu Dacarbazin zusammengefasst und generiert. Dies gilt auch dann, wenn keine neuen Daten zu Vemurafenib generiert werden.</p> <p>Diesen historischen Vergleich lehnt das IQWiG in seiner Dossierbewertung ab. Zum einen hinterfragt es in der sogenannten Prädiktivitätsstudie, ob der Einschluss von Temozolomid-Patienten zusätzlich zu Dacarbazin-Patienten gerechtfertigt ist und ob die beiden Patientengruppen in Bezug auf die Demographie vergleichbar sind. Zum anderen hinterfragt das IQWiG die Auswahl historischer Dacarbazin-Literatur in Bezug auf die Selektionskriterien, die Art der Datenbankabfrage, die Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich der Demographie und dem Einschluss von Temozolomid-Patienten. Da der pU den vom G-BA vorgeschlagenen historischen Vergleich für ein gutes Instrument hält, das er adäquat bedient hat, soll der historische Vergleich im Folgenden mit ergänzenden Informationen unter Berücksichtigung der Anmerkungen des IQWiGs dargestellt werden.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
39	<p>Der pU hat dazu in einem aufwendigen Verfahren mit zwei historischen Vergleichen alle verfügbare Evidenz für Dacarbazin im Indikationsgebiet gesucht und bewertet.</p> <p>1. Fragestellung und Hintergründe</p> <p>Um wissenschaftlich korrekt beantworten zu können, ob die Studie NO25026 (BRIM3) die tatsächliche Wirksamkeit von Dacarbazin abbildet, wurden umfassende Vorarbeiten geleistet. Diese lassen sich in folgende Schritte gliedern:</p> <ul style="list-style-type: none">• Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus für den Behandlungseffekt von Dacarbazin: Es wurde vorab geprüft, ob der BRAF Mutationsstatus den Behandlungseffekt von Dacarbazin beeinflusst. Sollte der BRAF Mutationsstatus auch für Dacarbazin prädiktiv sein, wären die unerwartet guten Dacarbazineffekte in der Studie NO25026 (BRIM3) vor allem als Folge dieser Selektion zu interpretieren. Wäre eine Prädiktivität gegeben, würde sich eine Bewertung bisheriger Studien mit Dacarbazin erübrigen, da diese sowohl BRAF Mutation-positive als auch BRAF Wildtyp-Patienten enthalten und damit einen verzerrten Schätzer für die selektierte	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Population darstellen würden (siehe Kapitel 2 der Stellungnahme).</p> <ul style="list-style-type: none">• Literaturrecherche nach geeigneten Dacarbazinstudien: Über einen geeigneten Suchalgorithmus wurde nach publizierten Daten zum Gesamtüberleben unter Dacarbazin in einer mit der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbaren Patientenpopulation gesucht. Als medizinisch äquivalent werden in Analogie zur Studie NO25026 (BRIM3) Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in der Recherche definiert. Mögliche Confounder (z. B. Ausschluss der Prädikktivität des BRAF Mutationsstatus für Patienten) wurden hierbei berücksichtigt.• Generierung der fehlenden Information aus der Literatur zur Bestimmung der 1-Jahres-Überlebensrate aus der selektierten Literatur (siehe Kapitel 4 der Stellungnahme).• Der historische Vergleich besteht letztlich aus zwei historischen Vergleichen. Beide setzen die Vergleichbarkeit der	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.16, Z.20 ff	<p>Populationen mit der Studie NO25026 (BRIM3) voraus. Der erste historische Vergleich setzt den Dacarbazineffekt für das Gesamtüberleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) mit dem Gesamtüberleben aus älteren Dacarbazinstudien in Relation. Ein zweiter, darauf aufbauender Vergleich stellt den Effekt von Vemurafenib aus der Studie NO25026 (BRIM3) dem Dacarbazineffekt aus den gepoolten Studientdaten gegenüber. Für beide historischen Vergleiche werden ein numerischer und ein grafischer Ansatz gewählt (siehe Kapitel 5 der Stellungnahme).</p> <p>2. Prüfung der Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus für Dacarbazin und Temozolomid im Rahmen einer retrospektiven Studie (Prädiktivitätsstudie)</p> <p><i>2.1. Ausgangslage und Ablauf der Prädiktivitätsstudie</i></p> <p>In die Studie NO25026 (BRIM3) wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine BRAF V600 Mutation aufweisen. Es ist nun zu zeigen, dass der BRAF Mutationsstatus nicht auch für den Dacarbazin-Behandlungseffekt prädiktiv ist. Wäre eine Prädiktivität gegeben, würde sich eine Bewertung bisheriger Studien mit Dacarbazin erüb-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>rigen, da diese sowohl BRAF Mutation-positive als auch BRAF Wildtyp-Patienten enthalten und damit einen verzerrten Schätzer gegenüber der selektierten Population darstellen würden. Mittels einer retrospektiven Studie (im Folgenden „Prädiktivitätsstudie“ genannt) wurde geprüft, ob der BRAF Mutationsstatus im Anwendungsgebiet unter Therapie mit Dacarbazin/Temozolomid einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die Studie wurde in folgenden Schritten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektion einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation aus einem großen klinischen Register (Tübinger Melanomregister), für die der BRAF Mutationsstatus nacherhoben werden kann. • Um die notwendige Anzahl von Patienten retrospektiv finden zu können (Details siehe Garbe, 2013 (3)), ergab sich die Notwendigkeit einer Vollerhebung aller im Register dokumentierten Patienten, für die noch analysierbare Proben zur Verfügung standen. • Anhand des post-hoc bestimmten BRAF Mutationsstatus 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ergaben sich zwei Teilpopulationen: das BRAF Mutation positive Patientenkollektiv und das BRAF Wildtyp Patientenkollektiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für diese beiden Teilpopulationen wurde durch einen Vergleich der medianen Überlebensdauer eine mögliche Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus unter Dacarbazin bestätigt oder verworfen. • Kann die Prädiktivität verworfen werden, kann der in im Nutzendossier, Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4 Ableitung von Effektmaßen (4, 5) beschriebene Algorithmus zur Ableitung eines ‚allgemeinen‘ Dacarbazin-Schätzers für die 1-Jahres-Überlebensrate verwendet werden (basierend auf Daten bisheriger Studien und einer nicht nach BRAF Mutationsstatus selektierten Population). <p><i>2.2. Methodisches Vorgehen der Prädiktivitätsstudie</i></p> <p><u>Design der Studie</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.17, Z.18	<p>Die Studie wurde als retrospektive Parallelgruppenstudie angelegt. Geprüft werden sollte, ob der Mutationsstatus der Patienten die Wirksamkeit von Dacarbazin beeinflusst. Die beiden Studienarme unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Behandlung. Es wird in beiden Studienarmen Dacarbazin bzw. Temozolomid verabreicht. Die Zuordnung zu den Studienarmen wird nicht durch eine Randomisierung erreicht, sondern mittels des BRAF Mutationsstatus, der a priori unbekannt war.</p> <p><u>Behandlung</u></p> <p>Die Verwendung beider Substanzen (Dacarbazin und Temozolomid) in der Prädiktivitätsstudie macht vorab den Nachweis einer vergleichbaren klinischen Wirksamkeit der beiden Therapien in dieser Indikation notwendig. Dacarbazin und Temozolomid werden zur systemischen Therapie des malignen Melanoms routinemäßig eingesetzt. Beide Medikamente haben einen gleichartigen Wirkmechanismus. Es handelt sich um Pro-Drugs, die in der Leber oder in feuchtem Milieu zu den wirksamen Substanzen metabolisiert wer-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>den. Beide Substanzen werden zu MTIC (Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid) und dem Methyl-Carbonium-Ion metabolisiert, das letztere hat methylierende Wirkungen auf die DNS. Größere Studien haben gezeigt, dass beide Substanzen eine vergleichbare Effektivität im Hinblick auf Tumorremissionen und auf das Überleben haben (6, 7). Seit Beginn der 2000er Jahre wird die Behandlung mit Temozolomid in den deutschen Leitlinien zur Behandlung des Melanoms gleichberechtigt neben der Behandlung mit Dacarbazin aufgeführt (8, 9). Dieses gilt auch für die europäischen Leitlinien (10, 11). Es ist allerdings nicht gesichert, dass die Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid überhaupt mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. (9). Temozolomid wurde vor allem aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit mit Dacarbazin in die Prädiktivitätsstudie mit einbezogen und weil die Behandlung mit Temozolomid zur Versorgungsrealität für das metastasierte maligne Melanom gehört (6, 7, 12). Temozolomid wird häufig bei Patienten mit Hirn-Metastasierung eingesetzt, da es im Gegensatz zu Dacarbazin liquorgängig ist. Ein weiterer Vorteil ist die orale Verfügbarkeit des Medikamentes.</p> <p><u>Patientenselektion</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Es wurden Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Tübingen herangezogen. Die Daten der Tübinger Patienten sind mit schriftlichem Einverständnis der Patienten im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dokumentiert, dass auch in Tübingen geführt wird. In diesem Register sind insgesamt über 100.000 Melanompatienten seit 1983 dokumentiert worden, davon ca. 11.000 Patienten, die sich in der Universitätshautklinik Tübingen in Behandlung befunden haben. Das Register erfasst die primären Diagnosen, den weiteren Krankheitsverlauf und die Behandlungen der Melanompatienten. Im Register wurden Patienten mit Stadium IV des Melanoms und einer primären Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid identifiziert. Diese Patienten wurden alle außerhalb von klinischen Studien behandelt. Die Patienten wurden im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis 31. Dezember 2010 behandelt.</p> <p><u>Datenextraktion und -analyse</u></p> <p>Von allen Patienten, für die Gewebematerial verfügbar war, wurde nach Mikrodissektion des Tumors DNS isoliert. Die Mutationstestungen wurden mittels Sanger-Sequenzierung durchgeführt (3).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Die genauen Behandlungsdaten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet.</p> <p>Die vorliegende Auswertung berechnet die Überlebens-Wahrscheinlichkeiten nach Kaplan und Meier ab dem Tage des Beginns der systemischen Behandlung. Für das Gesamtkollektiv sowie die verschiedenen Subgruppen wurde das mediane Überleben mit den interquartile ranges (IQR) berechnet. Weiter wurden die 12-Monats-, 24-Monats-, und 36-Monats-Überlebensraten mit 95% KI ermittelt. Statistische Unterschiede wurden mittels des Log-Rank-Tests beurteilt (3). Im Rahmen dieser Stellungnahme werden nur die 12-Monats-Überlebensraten dargestellt.</p> <p><i>2.3. Ergebnisse</i></p> <p><i>2.3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs und der Analysepopulationen</i></p> <p>Insgesamt wurden 319 Patienten ermittelt, die primär mit Dacarba-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.17, Z.20- 27	<p>zin oder Temozolomid behandelt wurden. Davon waren 168 Männer und 151 Frauen. Das mediane Alter der Patienten betrug 64,0 Jahre (IQR 52,0-73,0). Von den insgesamt 319 Patienten wurden 203 (64%) Patienten primär mit Dacarbazin und 116 (36%) primär mit Temozolomid behandelt.</p> <p>Tabelle 1: Demografische Daten und Tumordaten der Prädiktivitätsstudie (N = 319; Gesamtkollektiv)</p> <table border="1" data-bbox="338 842 1108 1326"> <thead> <tr> <th></th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>Männer</i></td> <td>168 (53%)</td> </tr> <tr> <td> <i>Frauen</i></td> <td>151 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Alter (bei Therapiebeginn)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median [Jahre] (IQR*)</td> <td>64,0 (52,0; 73,0)</td> </tr> <tr> <td> ≤45 Jahre</td> <td>49 (15%)</td> </tr> <tr> <td> 45-60 Jahre</td> <td>94 (30%)</td> </tr> <tr> <td> >60 Jahre</td> <td>176 (55%)</td> </tr> <tr> <td>Hirnmetastasen (bei Therapiebeginn)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <i>ja</i></td> <td>74 (23%)</td> </tr> <tr> <td> <i>nein</i></td> <td>245 (77%)</td> </tr> </tbody> </table>		N (%)	Geschlecht		<i>Männer</i>	168 (53%)	<i>Frauen</i>	151 (47%)	Alter (bei Therapiebeginn)		Median [Jahre] (IQR*)	64,0 (52,0; 73,0)	≤45 Jahre	49 (15%)	45-60 Jahre	94 (30%)	>60 Jahre	176 (55%)	Hirnmetastasen (bei Therapiebeginn)		<i>ja</i>	74 (23%)	<i>nein</i>	245 (77%)	
	N (%)																									
Geschlecht																										
<i>Männer</i>	168 (53%)																									
<i>Frauen</i>	151 (47%)																									
Alter (bei Therapiebeginn)																										
Median [Jahre] (IQR*)	64,0 (52,0; 73,0)																									
≤45 Jahre	49 (15%)																									
45-60 Jahre	94 (30%)																									
>60 Jahre	176 (55%)																									
Hirnmetastasen (bei Therapiebeginn)																										
<i>ja</i>	74 (23%)																									
<i>nein</i>	245 (77%)																									

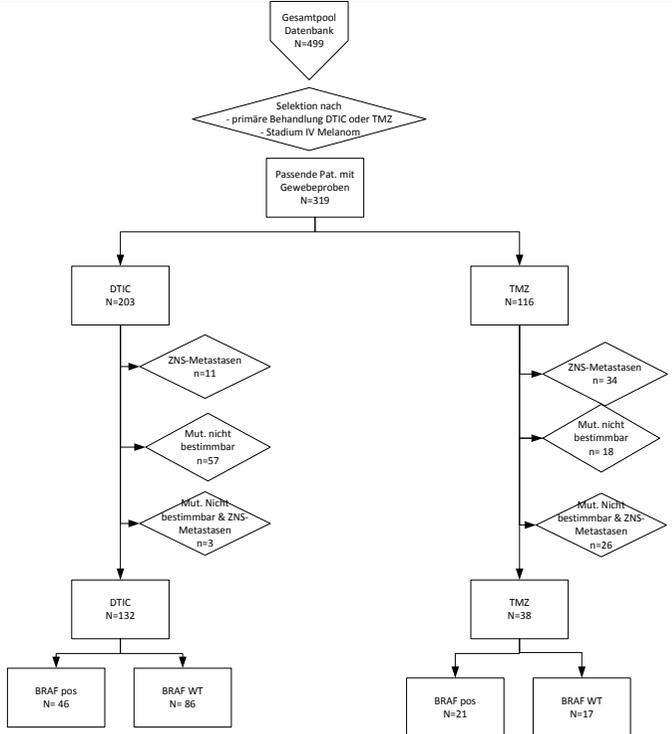
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Lebermetastasen (bei Therapiebeginn)</p> <p><i>ja</i></p> <p><i>nein</i></p> <p>Stadium (bei Fernmetastasierung)</p> <p><i>M1a</i></p> <p><i>M1b</i></p> <p><i>M1c</i></p> <p>BRAF Mutationstatus**</p> <p><i>V600 positiv</i></p> <p><i>Wildtyp</i></p> <p>System. Therapie</p> <p><i>Dacarbazin</i></p> <p><i>Temozolomid</i></p> <p>Verstorben am malignen Melanom</p> <p><i>ja</i></p> <p><i>nein</i></p>	<p>51 (16%)</p> <p>268 (84%)</p> <p>31 (10%)</p> <p>88 (27%)</p> <p>200 (63%)</p> <p>89 (41%)</p> <p>126 (59%)</p> <p>203 (64%)</p> <p>116 (36%)</p> <p>288 (90%)</p> <p>31 (10%)</p>	
	<p>* IQR= interquartile range</p> <p>** N=215, in 16% (n=35) der Fälle handelt es sich dabei um Primärtumore und in 84% (n=180) um Metastasen</p>		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Die meisten Patienten (rund 50%) waren älter als 60 Jahre. Die Stadieneinteilung ist typisch für Patienten mit fernmetastasiertem Melanom: 10% zeigten nur Weichteilmetastasen (Stadium M1a), 27% zeigten Lungenmetastasen (zum Teil in Kombination mit Weichteilmetastasen) und 63% zeigten weitergehende viszerale Metastasierung. Bei insgesamt 23% der Patienten lagen primär Hirnmetastasen bei Therapiebeginn vor und bei 16% lagen primär Lebermetastasen vor. Die Nachbeobachtung der Patienten reichte bis zum 31. Januar 2013. Zu diesem Zeitpunkt waren 90% der Patienten verstorben.</p> <p>Abbildung 1 beschreibt den Fluss der in die Prädiktivitätsstudie eingegangenen Patienten (Abbildung 1 ist auch im Anhang vergrößert dargestellt, siehe Abbildung A1):</p>	

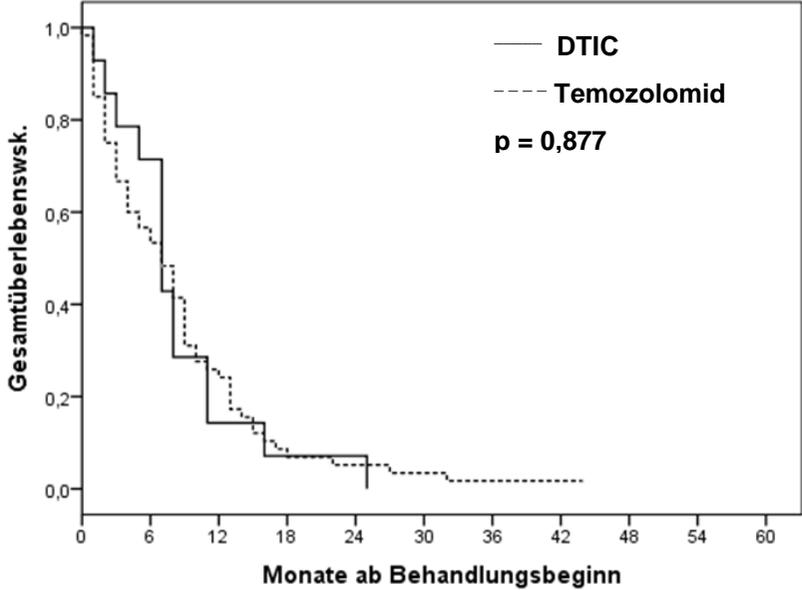
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 1: Patientenfluss der Prädiktivitätsstudie. Dargestellt ist die</p>	

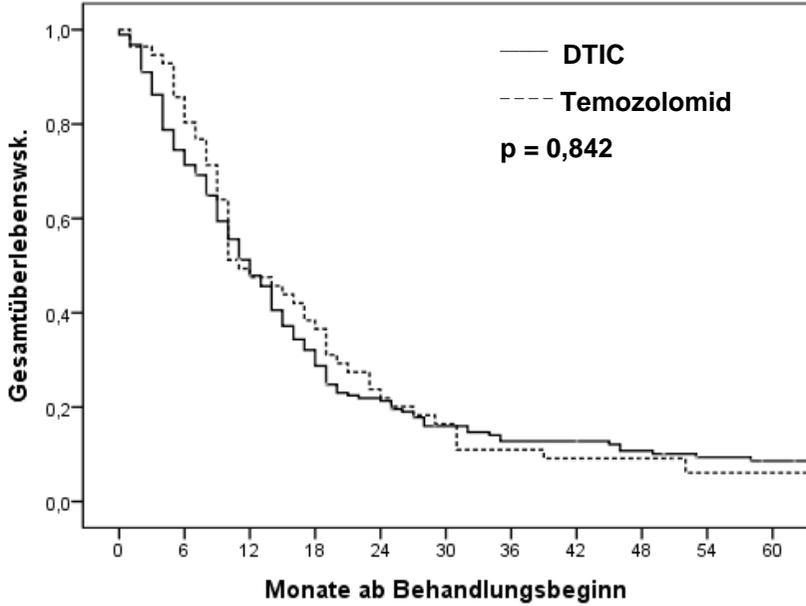
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Anzahl der Patienten, getrennt dargestellt nach Art der primären Behandlung unter Ausschluss von Hirnmetastasen und/oder einer nicht bestimm- baren BRAF-Sequenz sowie nach BRAF Mutationsstatus.</p> <p><i>2.3.2. Vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dacarba- zin- und Temozolomidbehandlung</i></p> <p>Patienten mit Hirnmetastasierung (zu Behandlungsbeginn) wiesen insgesamt eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als Patienten ohne Hirnmetastasierung. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei sieben Monaten und die IQR bei drei und elf Monaten. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne Hirnmetastasierung bei 12 Monaten und die IQR lagen bei sechs und 20 Monaten (3).</p> <p>Wenn die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit Hirnmetastasen und ohne Hirnmetastasen jeweils getrennt nach Dacarbazin und Temozolomid betrachtet wurden, so zeigte sich, dass in keiner Gruppe ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der primären Behandlung erkennbar war. Damit ist mittels dieser retrospektiven Studie bestätigt, dass beide Substanzen eine vergleichbare Wirksamkeit haben (siehe Abbildung 2, Abbildung 3 und Tabelle 2).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs mit Hirnmetastasen (N = 74; ohne Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus) getrennt nach primärer Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs ohne Hirnme-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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)															
	<p>tastasen (N = 245; ohne Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus) getrennt nach primärer Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid</p> <p>Tabelle 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Kollektive mit und ohne Hirnmetastasen nach primärer Therapie (ohne Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus)</p> <table border="1" data-bbox="338 791 1223 1163"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dacarbazin</th> <th>Temozolomid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Kollektiv mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie</td> </tr> <tr> <td>1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]</td> <td>14,3% [-; 32,7]</td> <td>25,9% [14,7; 37,1]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kollektiv ohne Hirnmetastasen (N = 245) nach primärer Therapie</td> </tr> <tr> <td>1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]</td> <td>51,2% [44,1; 58,3]</td> <td>49,4% [36,3; 62,5]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>2.3.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom BRAF Mutationsstatus</i></p> <p>Von den 319 Patienten des Gesamtkollektivs (mit und ohne Hirn-</p>		Dacarbazin	Temozolomid	Kollektiv mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie			1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	14,3% [-; 32,7]	25,9% [14,7; 37,1]	Kollektiv ohne Hirnmetastasen (N = 245) nach primärer Therapie			1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	51,2% [44,1; 58,3]	49,4% [36,3; 62,5]	
	Dacarbazin	Temozolomid															
Kollektiv mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie																	
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	14,3% [-; 32,7]	25,9% [14,7; 37,1]															
Kollektiv ohne Hirnmetastasen (N = 245) nach primärer Therapie																	
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	51,2% [44,1; 58,3]	49,4% [36,3; 62,5]															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>metastasen) konnte bei insgesamt 215 Patienten der BRAF Mutationsstatus erhoben werden. Davon waren 170 Patienten ohne Hirnmetastasen und 45 Patienten mit Hirnmetastasen (siehe auch Abbildung 1). Insgesamt hatten 89 der 215 Patienten mit bestimm- baren BRAF Mutationsstatus eine BRAF V600 Mutation. 126 Pati- enten wiesen keine BRAF V600 Mutation (Wildtyp) auf (siehe auch Abbildung 1).</p> <p>Die beiden nach BRAF Mutationsstatus getrennten Gruppen unter- scheiden sich bezogen auf die Demographie in keinem wichtigen Effektmodifikator. Die Patientengruppe ohne Hirnmetastasen weist einen leicht erhöhten Anteil an Patienten im Stadium M1c in der BRAF-Wildtyp-Gruppe (55% vs. 39%) sowie ein tendenziell höhe- res Alter bei Therapiestart auf. Dennoch ist der Anteil an Patienten, die am malignen Melanom verstorben sind, in dem Kollektiv mit BRAF Wildtyp Mutationsstatus geringer (85% vs. 91%), weshalb davon auszugehen ist, dass die Unterschiede in der Stadieneinteil- ung und im Alter zu vernachlässigen sind. In der Summe ergibt sich kein konsistenter Zusammenhang über unterschiedliche Ster- beraten basierend auf den Effektmodifikatoren.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.17, Z.20	Tabelle 3: Demografische Daten von allen Patienten <u>ohne Hirnmetastasen</u> unter Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus (n=170)	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Dacarbazin (n=132)</th> <th colspan="2">Temozolomid (n=38)</th> <th colspan="2">DTIC + TMZ (n=170)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>V600 pos (n=46)</th> <th>BRAF Wt (n=86)</th> <th>V600 pos (n=21)</th> <th>BRAF Wt (n=17)</th> <th>V600 pos (n=67)</th> <th>BRAF Wt (n=103)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>28 (61%)</td> <td>43 (50%)</td> <td>13 (62%)</td> <td>8 (47%)</td> <td>41 (61%)</td> <td>51 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>18 (39%)</td> <td>43 (50%)</td> <td>8 (38%)</td> <td>9 (53%)</td> <td>26 (39%)</td> <td>52 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Alter (bei Therapiestart)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (IQR*) [Jahre]</td> <td>63.0 (51; 74)</td> <td>68.5 (58; 75)</td> <td>53 (46.5;61.5)</td> <td>68 (54.5; 74)</td> <td>59 (47; 69)</td> <td>68 (58; 75)</td> </tr> <tr> <td>≤ 45 J.</td> <td>9 (20%)</td> <td>9 (11%)</td> <td>4 (19%)</td> <td>3 (18%)</td> <td>13 (19%)</td> <td>12 (12%)</td> </tr> <tr> <td>45-60 J.</td> <td>13 (28%)</td> <td>15 (17%)</td> <td>11 (52%)</td> <td>3 (18%)</td> <td>24 (36%)</td> <td>18 (17%)</td> </tr> <tr> <td>> 60 J.</td> <td>24 (52%)</td> <td>62 (72%)</td> <td>6 (29%)</td> <td>11 (64%)</td> <td>30 (45%)</td> <td>73 (71%)</td> </tr> <tr> <td>Lebermetastasen (bei Therapiestart)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>10 (28%)</td> <td>15 (17%)</td> <td>3 (14%)</td> <td>1 (6%)</td> <td>13 (19%)</td> <td>16 (16%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>36 (78%)</td> <td>71 (83%)</td> <td>18 (86%)</td> <td>16 (94%)</td> <td>54 (81%)</td> <td>87 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Stadium (bei Fernmetastasierung)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>M1a</td> <td>5 (11%)</td> <td>14 (16%)</td> <td>5 (24%)</td> <td>4 (24%)</td> <td>10 (15%)</td> <td>18 (18%)</td> </tr> <tr> <td>M1b</td> <td>23 (50%)</td> <td>22 (26%)</td> <td>8 (38%)</td> <td>6 (35%)</td> <td>31 (46%)</td> <td>28 (27%)</td> </tr> <tr> <td>M1c</td> <td>18 (39%)</td> <td>50 (58%)</td> <td>8 (38%)</td> <td>7 (41%)</td> <td>26 (39%)</td> <td>57 (55%)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben am MM</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>41 (89%)</td> <td>72 (84%)</td> <td>20 (95%)</td> <td>15 (88%)</td> <td>61 (91%)</td> <td>87 (85%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>5 (11%)</td> <td>14 (16%)</td> <td>1 (5%)</td> <td>2 (12%)</td> <td>6 (9%)</td> <td>16 (15%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*IQR = interquartile range</p>		Dacarbazin (n=132)		Temozolomid (n=38)		DTIC + TMZ (n=170)			V600 pos (n=46)	BRAF Wt (n=86)	V600 pos (n=21)	BRAF Wt (n=17)	V600 pos (n=67)	BRAF Wt (n=103)	Geschlecht							Männer	28 (61%)	43 (50%)	13 (62%)	8 (47%)	41 (61%)	51 (50%)	Frauen	18 (39%)	43 (50%)	8 (38%)	9 (53%)	26 (39%)	52 (50%)	Alter (bei Therapiestart)							Median (IQR*) [Jahre]	63.0 (51; 74)	68.5 (58; 75)	53 (46.5;61.5)	68 (54.5; 74)	59 (47; 69)	68 (58; 75)	≤ 45 J.	9 (20%)	9 (11%)	4 (19%)	3 (18%)	13 (19%)	12 (12%)	45-60 J.	13 (28%)	15 (17%)	11 (52%)	3 (18%)	24 (36%)	18 (17%)	> 60 J.	24 (52%)	62 (72%)	6 (29%)	11 (64%)	30 (45%)	73 (71%)	Lebermetastasen (bei Therapiestart)							ja	10 (28%)	15 (17%)	3 (14%)	1 (6%)	13 (19%)	16 (16%)	nein	36 (78%)	71 (83%)	18 (86%)	16 (94%)	54 (81%)	87 (84%)	Stadium (bei Fernmetastasierung)							M1a	5 (11%)	14 (16%)	5 (24%)	4 (24%)	10 (15%)	18 (18%)	M1b	23 (50%)	22 (26%)	8 (38%)	6 (35%)	31 (46%)	28 (27%)	M1c	18 (39%)	50 (58%)	8 (38%)	7 (41%)	26 (39%)	57 (55%)	Verstorben am MM							ja	41 (89%)	72 (84%)	20 (95%)	15 (88%)	61 (91%)	87 (85%)	nein	5 (11%)	14 (16%)	1 (5%)	2 (12%)	6 (9%)	16 (15%)	
	Dacarbazin (n=132)		Temozolomid (n=38)		DTIC + TMZ (n=170)																																																																																																																																									
	V600 pos (n=46)	BRAF Wt (n=86)	V600 pos (n=21)	BRAF Wt (n=17)	V600 pos (n=67)	BRAF Wt (n=103)																																																																																																																																								
Geschlecht																																																																																																																																														
Männer	28 (61%)	43 (50%)	13 (62%)	8 (47%)	41 (61%)	51 (50%)																																																																																																																																								
Frauen	18 (39%)	43 (50%)	8 (38%)	9 (53%)	26 (39%)	52 (50%)																																																																																																																																								
Alter (bei Therapiestart)																																																																																																																																														
Median (IQR*) [Jahre]	63.0 (51; 74)	68.5 (58; 75)	53 (46.5;61.5)	68 (54.5; 74)	59 (47; 69)	68 (58; 75)																																																																																																																																								
≤ 45 J.	9 (20%)	9 (11%)	4 (19%)	3 (18%)	13 (19%)	12 (12%)																																																																																																																																								
45-60 J.	13 (28%)	15 (17%)	11 (52%)	3 (18%)	24 (36%)	18 (17%)																																																																																																																																								
> 60 J.	24 (52%)	62 (72%)	6 (29%)	11 (64%)	30 (45%)	73 (71%)																																																																																																																																								
Lebermetastasen (bei Therapiestart)																																																																																																																																														
ja	10 (28%)	15 (17%)	3 (14%)	1 (6%)	13 (19%)	16 (16%)																																																																																																																																								
nein	36 (78%)	71 (83%)	18 (86%)	16 (94%)	54 (81%)	87 (84%)																																																																																																																																								
Stadium (bei Fernmetastasierung)																																																																																																																																														
M1a	5 (11%)	14 (16%)	5 (24%)	4 (24%)	10 (15%)	18 (18%)																																																																																																																																								
M1b	23 (50%)	22 (26%)	8 (38%)	6 (35%)	31 (46%)	28 (27%)																																																																																																																																								
M1c	18 (39%)	50 (58%)	8 (38%)	7 (41%)	26 (39%)	57 (55%)																																																																																																																																								
Verstorben am MM																																																																																																																																														
ja	41 (89%)	72 (84%)	20 (95%)	15 (88%)	61 (91%)	87 (85%)																																																																																																																																								
nein	5 (11%)	14 (16%)	1 (5%)	2 (12%)	6 (9%)	16 (15%)																																																																																																																																								

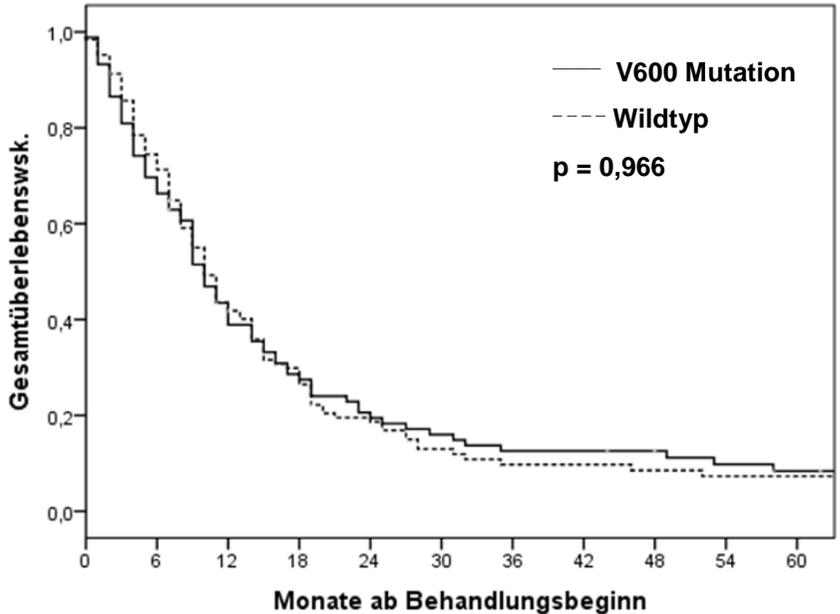
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Tabelle 4: Demografische Daten von allen Patienten mit Hirnmetastasen unter Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus (n=45)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Dacarbazin (n=11)</th> <th colspan="2">Temozolomid (n=34)</th> <th colspan="2">DTIC + TMZ (n=45)</th> </tr> <tr> <th>V600 pos (n=4)</th> <th>BRAF Wt (n=7)</th> <th>V600 pos (n=18)</th> <th>BRAF Wt (n=16)</th> <th>V600 pos (n=22)</th> <th>BRAF Wt (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>3 (75%)</td> <td>4 (57%)</td> <td>12 (67%)</td> <td>8 (50%)</td> <td>15 (68%)</td> <td>12 (52%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>1 (25%)</td> <td>3 (43%)</td> <td>6 (33%)</td> <td>8 (50%)</td> <td>7 (32%)</td> <td>11 (48%)</td> </tr> <tr> <td>Alter (bei Therapiestart)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (IQR*) [Jahre]</td> <td>72.5 (44.0;75.0)</td> <td>71 (66; 77)</td> <td>49.5 (42.0; 64.5)</td> <td>58 (51.3; 67.0)</td> <td>50.5 (42.0; 70.3)</td> <td>65 (52; 69)</td> </tr> <tr> <td>≤ 45 J.</td> <td>1 (25%)</td> <td>1 (14%)</td> <td>5 (28%)</td> <td>2 (12%)</td> <td>6 (27%)</td> <td>3 (13%)</td> </tr> <tr> <td>45-60 J.</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>7 (39%)</td> <td>7 (44%)</td> <td>7 (32%)</td> <td>7 (30%)</td> </tr> <tr> <td>> 60 J.</td> <td>3 (75%)</td> <td>6 (86%)</td> <td>6 (33%)</td> <td>7 (44%)</td> <td>9 (41%)</td> <td>13 (57%)</td> </tr> <tr> <td>Lebermetastasen (bei Therapiestart)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3 (19%)</td> <td>-</td> <td>3 (13%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>4 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>18 (100%)</td> <td>13 (81%)</td> <td>22 (100%)</td> <td>20 (87%)</td> </tr> <tr> <td>Stadium (bei Fernmetastasierung)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>M1a</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>M1b</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>M1c</td> <td>4 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>18 (100%)</td> <td>16 (100%)</td> <td>22 (100%)</td> <td>23 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben am MM</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ja</td> <td>4 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>16 (89%)</td> <td>16 (100%)</td> <td>20 (91%)</td> <td>23 (100%)</td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2 (11%)</td> <td>-</td> <td>2 (9%)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Dacarbazin (n=11)		Temozolomid (n=34)		DTIC + TMZ (n=45)		V600 pos (n=4)	BRAF Wt (n=7)	V600 pos (n=18)	BRAF Wt (n=16)	V600 pos (n=22)	BRAF Wt (n=23)	Geschlecht							Männer	3 (75%)	4 (57%)	12 (67%)	8 (50%)	15 (68%)	12 (52%)	Frauen	1 (25%)	3 (43%)	6 (33%)	8 (50%)	7 (32%)	11 (48%)	Alter (bei Therapiestart)							Median (IQR*) [Jahre]	72.5 (44.0;75.0)	71 (66; 77)	49.5 (42.0; 64.5)	58 (51.3; 67.0)	50.5 (42.0; 70.3)	65 (52; 69)	≤ 45 J.	1 (25%)	1 (14%)	5 (28%)	2 (12%)	6 (27%)	3 (13%)	45-60 J.	-	-	7 (39%)	7 (44%)	7 (32%)	7 (30%)	> 60 J.	3 (75%)	6 (86%)	6 (33%)	7 (44%)	9 (41%)	13 (57%)	Lebermetastasen (bei Therapiestart)							ja	-	-	-	3 (19%)	-	3 (13%)	nein	4 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	13 (81%)	22 (100%)	20 (87%)	Stadium (bei Fernmetastasierung)							M1a	-	-	-	-	-	-	M1b	-	-	-	-	-	-	M1c	4 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	22 (100%)	23 (100%)	Verstorben am MM							ja	4 (100%)	7 (100%)	16 (89%)	16 (100%)	20 (91%)	23 (100%)	nein	-	-	2 (11%)	-	2 (9%)	-	
	Dacarbazin (n=11)		Temozolomid (n=34)		DTIC + TMZ (n=45)																																																																																																																																								
	V600 pos (n=4)	BRAF Wt (n=7)	V600 pos (n=18)	BRAF Wt (n=16)	V600 pos (n=22)	BRAF Wt (n=23)																																																																																																																																							
Geschlecht																																																																																																																																													
Männer	3 (75%)	4 (57%)	12 (67%)	8 (50%)	15 (68%)	12 (52%)																																																																																																																																							
Frauen	1 (25%)	3 (43%)	6 (33%)	8 (50%)	7 (32%)	11 (48%)																																																																																																																																							
Alter (bei Therapiestart)																																																																																																																																													
Median (IQR*) [Jahre]	72.5 (44.0;75.0)	71 (66; 77)	49.5 (42.0; 64.5)	58 (51.3; 67.0)	50.5 (42.0; 70.3)	65 (52; 69)																																																																																																																																							
≤ 45 J.	1 (25%)	1 (14%)	5 (28%)	2 (12%)	6 (27%)	3 (13%)																																																																																																																																							
45-60 J.	-	-	7 (39%)	7 (44%)	7 (32%)	7 (30%)																																																																																																																																							
> 60 J.	3 (75%)	6 (86%)	6 (33%)	7 (44%)	9 (41%)	13 (57%)																																																																																																																																							
Lebermetastasen (bei Therapiestart)																																																																																																																																													
ja	-	-	-	3 (19%)	-	3 (13%)																																																																																																																																							
nein	4 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	13 (81%)	22 (100%)	20 (87%)																																																																																																																																							
Stadium (bei Fernmetastasierung)																																																																																																																																													
M1a	-	-	-	-	-	-																																																																																																																																							
M1b	-	-	-	-	-	-																																																																																																																																							
M1c	4 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	22 (100%)	23 (100%)																																																																																																																																							
Verstorben am MM																																																																																																																																													
ja	4 (100%)	7 (100%)	16 (89%)	16 (100%)	20 (91%)	23 (100%)																																																																																																																																							
nein	-	-	2 (11%)	-	2 (9%)	-																																																																																																																																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>*IQR = interquartile range</p> <p>Patienten unter Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung mit und ohne Hirnmetastasen zeigten unter Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus (BRAF V600 Mutation und BRAF Wildtyp) eine gleiche mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 10 Monaten. Der Log-Rank-Test mit $p=0,966$ weist nach, dass der BRAF Mutationsstatus mit keinem Unterschied im Überleben verbunden ist (Abbildung 4).</p>	

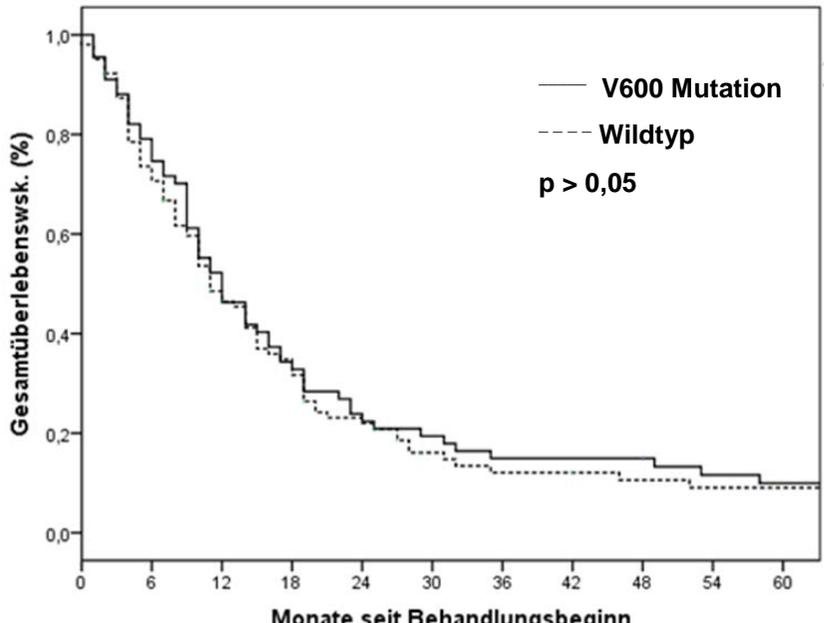
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (N = 215; Patienten unter Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung, mit und ohne Hirnmetastasen, für die ein Sequenzierungsergebnis vorlag) nach</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.17, Z.10- 12	<p>BRAF Mutationsstatus</p> <p>Tabelle 5: 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (n=215; Patienten unter Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung, mit und ohne Hirnmetastasen, für die ein Sequenzierungsergebnis vorlag), nach BRAF Mutationsstatus</p> <table border="1" data-bbox="338 783 1227 932"> <thead> <tr> <th></th> <th>V600 positiv</th> <th>Wildtyp</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]</td> <td>43,5% [33,1; 53,9]</td> <td>43,5% [34,7; 52,3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 5 zeigt gesondert in konservativer Betrachtung die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des BRAF Mutationsstatus für das Patientenkollektiv ohne Hirnmetastasen (n=170) unter Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung, für die ein Sequenzierungsergebnis vorlag:</p>		V600 positiv	Wildtyp	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	43,5% [33,1; 53,9]	43,5% [34,7; 52,3]	
	V600 positiv	Wildtyp						
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	43,5% [33,1; 53,9]	43,5% [34,7; 52,3]						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Hirnmetastasen (n=170; Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung, Patienten mit Sequenzierungsergebnis), getrennt nach BRAF-Mutationsstatus</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>Auch bei separater Betrachtung der Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich, dass kein Unterschied zwischen in der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom BRAF Mutationsstatus bei Patienten ohne Hirnmetastasen besteht.</p> <p>Tabelle 6: 1-Jahres-Überlebensrate des Kollektivs ohne Hirnmetastasen (n=170; Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung, Patienten mit Sequenzierungsergebnis) nach BRAF Mutationsstatus</p> <table border="1" data-bbox="338 898 1227 1043"> <thead> <tr> <th></th> <th>V600 positiv</th> <th>Wildtyp</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]</td> <td>52.2 % (40.2%; 64.2%)</td> <td>48.5 % (38.7%; 58.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>2.3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse</i> Unter der Voraussetzung, dass separat für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen analysiert wird oder unter der Voraussetzung, dass beide Subgruppen im gleichen Verhältnis vorliegen, ergeben sich folgende Ergebnisse:</p> <p>(i) Dacarbazin und Temozolomid unterscheiden sich nicht im Einfluss auf die 1-Jahresüberlebensrate, wenn vergleichbare Patien-</p>		V600 positiv	Wildtyp	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	52.2 % (40.2%; 64.2%)	48.5 % (38.7%; 58.3%)	
	V600 positiv	Wildtyp						
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit [95% KI]	52.2 % (40.2%; 64.2%)	48.5 % (38.7%; 58.3%)						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tenkollektive analysiert werden. Die Wirksamkeit beider Substanzen in den untersuchten Patientenkollektiven ist vergleichbar.</p> <p>(ii) Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten unter Dacarbazin- oder Temozolomidbehandlung ist auch dann vergleichbar, wenn die Patientenkollektive getrennt nach BRAF Mutationsstatus analysiert werden. Dies konnte für das Gesamtkollektiv (Patienten mit und ohne Hirnmetastasen) als auch für Patienten ohne Hirnmetastasen gezeigt werden. Die BRAF V600 Mutation hat also keinen Einfluss auf die 1-Jahres-Überlebensrate unter Dacarbazin- oder Temozolomid-Behandlung in den untersuchten Patientenpopulationen (siehe Abbildung 4 und 5, Tabelle 5 und 6).</p> <p>(iii) Das untersuchte Patientenkollektiv der Prädiktivitätsstudie entspricht in seinen Eigenschaften (Demographie und Überlebenswahrscheinlichkeiten) der deutschen Gesamtbevölkerung im Indikationsgebiet „metastasiertes malignes Melanom“. Die Eigenschaften des Patientenkollektivs der Prädiktivitätsstudie decken sich ebenfalls sehr gut mit den Eigenschaften der Patientenpopulation der Studie NO25026 (BRIM3). Folglich sind die Schlussfolgerungen aus der Prädiktivitätsstudie auf die Studienpopulation der Studie NO25026 (BRIM3) übertragbar.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>In der Summe kann konstatiert werden, dass der BRAF Mutationsstatus keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Fernmetastasierung unter der Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid hat. Folglich ist die Durchführung eines historischen Vergleichs, der publizierte Dacarbazin-Überlebensraten einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation ohne Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus heranzieht, gerechtfertigt.</p> <p>3. Systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Dacarbazin- und Temozolomid-Studien in der Indikation fortgeschrittenes Melanom</p> <p><i>3.1. Medizinische Vorüberlegung der Literaturrecherche</i> Es wurde geprüft, ob publizierte Daten zu Dacarbazin oder Temozolomid in einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation mit Informationen zum Gesamtüberleben vorliegen. Mögliche Confounder wurden hierbei berücksichtigt (siehe Abschnitt I, Kapitel 3.3 der Stellungnahme).</p> <p>Als medizinisch äquivalent werden in Analogie zur Studie NO25026</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>(BRIM3) Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen in der Recherche definiert. Der Anteil an M1c Patienten im identifizierten Studienpool der Literaturrecherche lag im Durchschnitt bei 64% und nur in einer Studie waren 6% Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen. Damit sind die Studienpopulationen bezüglich dieser wichtigen prognostischen Parameter vergleichbar mit der Studie NO25026 (BRIM3), in der 65% M1c Patienten und nur zwei Patienten (<1%) mit Hirnmetastasen eingeschlossen waren.</p> <p><i>3.2. Methodische Vorüberlegung zur Informationssynthese</i> Für die Analyse der publizierten Studien (historische Analyse) wurde „Gesamtüberleben“ als belastbarste Variable ausgewählt. Endpunkte, die Spielraum für unterschiedliche Erfassung in den unterschiedlichen Studien/Registern lassen, sind für den historischen Vergleich wegen methodischer Unsicherheiten nicht geeignet. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist - wenn überhaupt - lediglich zu einem geringen Grad von leichten Unterschieden in der Studierendurchführung beeinflusst und deshalb am besten für einen Vergleich über verschiedene Studien hinweg geeignet. Er weist ein sehr geringes Verzerrungspotential auf. Allerdings fokussierte die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Darstellung in früheren Studien vor allem auf progressionsfreies Überleben oder Tumorprogression und nicht auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“. Wurde das Gesamtüberleben in den Studien erhoben, dann üblicherweise als Zeit von Randomisierung bis Tod oder Studienende (im letzteren Fall sind die Patienten ab dem Zeitpunkt Studienende zensiert).</p> <p><i>3.3. Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche</i> Die Suchstrategie (Suchwörter, Suchstrategie und medizinische Selektionskriterien) soll sicherstellen, dass ausschließlich Publikationen eingeschlossen werden, deren Population mit den Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch vergleichbar sind. Um randomisierte klinische Studien mit Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen unter Dacarbazin-/Temozolomidbehandlung zu identifizieren, wurden folgende Suchwörter in der systematischen Literaturrecherche abgefragt:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Tabelle 7: Suchwörter für die systematische Literaturrecherche</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">Suchwörter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stichwort</td> <td>mela- noma</td> <td>Rand- om* phase 3 phase III</td> <td>retro- spective</td> <td>chemot herapy</td> <td>Meta- static Dissem- inated Stage IV Stage 4</td> <td>Dacarb azine DTIC</td> <td>Temozo lomide TMZ Temo- dal</td> </tr> <tr> <td>Ober-/ Unterbe-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>syste- mic</td> <td>palliati- ve, advan-</td> <td>stan- dard</td> <td>stan- dard</td> </tr> </tbody> </table>	Suchwörter								Stichwort	mela- noma	Rand- om* phase 3 phase III	retro- spective	chemot herapy	Meta- static Dissem- inated Stage IV Stage 4	Dacarb azine DTIC	Temozo lomide TMZ Temo- dal	Ober-/ Unterbe-				syste- mic	palliati- ve, advan-	stan- dard	stan- dard	
Suchwörter																										
Stichwort	mela- noma	Rand- om* phase 3 phase III	retro- spective	chemot herapy	Meta- static Dissem- inated Stage IV Stage 4	Dacarb azine DTIC	Temozo lomide TMZ Temo- dal																			
Ober-/ Unterbe-				syste- mic	palliati- ve, advan-	stan- dard	stan- dard																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)					
	griffe				therapy	ced	therapy	therapy					
	Publication Type		Clinical Trial	Evaluation Studies									
	Mesh Term	melanoma		Retrospective Studies	Melanoma/drug therapy		Dacarbazine						
	<p>Die exakte Vorgehensweise bei der Literaturrecherche inklusive PICO-Schema und Suchstrategie ist ausführlich im Dokument "Gutachten zum Überleben von Patienten mit metastasiertem melanoma mit primärer systemischer Therapie mit DTIC/Temozolomid" hinterlegt (3).</p> <p><i>3.4. Ergebnis der initialen Literaturrecherche</i></p> <p>Tabelle 8: Selektionskriterien und Trefferzahlen der Literaturrecherche</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th colspan="2">Auswahl der Literatur</th> </tr> <tr> <td>Gesamttreffer</td> <td style="text-align: right;">389</td> </tr> </table>									Auswahl der Literatur		Gesamttreffer	389
Auswahl der Literatur													
Gesamttreffer	389												

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Weitere Studienausschlüsse zur Fokussierung des Studienpools finden sich in Kapitel 5.2 der Stellungnahme.</p> <p>3.5. Ergänzende Literaturrecherche Für das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung wurde wie unter Kapitel 3.3 und 3.4 beschrieben im Februar 2013 eine systematische Literaturrecherche für den historischen Vergleich in MEDLINE vorgenommen. Am 19. September 2013 wurde eine weitere Literaturrecherche durchgeführt, die zusätzlich zu MEDLINE die Datenbanken EMBASE und Cochrane einschloss. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Dokument „Historischer Vergleich - Literaturrecherche und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien“ dargestellt (41). Die Suche ergab 1.393 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (N=473) verbleiben 970 Publikationen, die gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 8 hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft wurden.</p> <p>Basierend auf den Informationen der Titel und Abstracts wurden 914 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden 56 Publikationen wurden analog zu der im Februar durchgeführten Literaturrecherche hinsichtlich medizinischer Selektionskriterien (entsprechend der bisherigen Suche, siehe Kapitel 3.1. der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.15, Z.13	<p>Stellungnahme) und statistischer Selektionskriterien (siehe Kapitel 5.2 der Stellungnahme und Röhmel, 2013 (5)) überprüft. Den Anforderungen für den Einschluss in den historischen Vergleich entsprachen 25 Publikationen, von denen bereits 24 in der ersten Recherche im Februar identifiziert wurden (41). Es wurde eine neue Publikation identifiziert (42), die jedoch erst im Mai 2013 publiziert wurde und folglich in der initialen Recherche nicht identifiziert werden konnte. Die neue und die alte Recherche liefern für den relevanten Zeitraum der Suche identische Ergebnisse, die Suche war vollständig. Die in der neuen Recherche zusätzlich identifizierte Studie Cui et al, 2013 (42) wurde nicht mit in den historischen Vergleich aufgenommen, da dieser nicht neu berechnet wurde. Die in der zusätzlich identifizierten Publikation gezeigten Überlebensanalysen beinhalten 54 Patienten im Dacarbazin-Arm mit einem medianen Gesamtüberleben von 8 Monaten (95% CI: 7.1–8.9). Diese Daten passen sehr gut in das Gesamtbild der ursprünglich identifizierten Studien und zu den Ergebnissen des historischen Vergleichs.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Suche nach relevanten klinischen Studien der Wirkstoffe Dacarbazin und Temozolomid in den Studienregistern clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), ICTRP Search</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Portal (Suchportal der WHO, http://apps.who.int/trialsearch/) sowie dem Roche-eigenen Register (http://www.roche-trials.com/) durchgeführt (41). Aufgrund technischer Beschränkungen der Studienregister wurden die Suchen in mehrere Suchanfragen unterteilt. Gefundene Duplikate wurden per Hand entfernt. Ausgangspunkt der Suche war das Studienregister clinicaltrials.gov. Es wurde nach den oben genannten Wirkstoffbezeichnungen gesucht. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den verschiedenen Wirkstoffnamen wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublekkenprüfung).</p> <p>Die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifizierten Studien wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt. Es wurden 146 Studienregistereinträge hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Suche in den Studienregistern ergab keine weiteren Studien (41).</p> <p>4. Generierung benötigter Informationen aus Publikationen Aus allen Publikationen mit Darstellung der Kaplan-Meier Kurven wurden die Graphiken extrahiert, gescannt und digitalisiert. Je nach Qualität der Abbildung konnten diese Abbildungen mehr oder weni-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ger exakt mechanisch digitalisiert werden. Die numerischen Ergebnisse konnten zur Berechnung des medianen Überlebens und der 1-Jahres-Überlebensrate sowie der zugehörigen Konfidenzintervalle verwendet werden (5).</p> <p>5. Grafischer und numerischer Ansatz für die historischen Vergleiche</p> <p><i>5.1. Generelle Überlegungen für die Durchführung der historischen Vergleiche</i></p> <p>Der historische Vergleich besteht letztlich aus zwei historischen Vergleichen, die auf vergleichbaren Patientenpopulationen beruhen. Dies wurde vorab durch den Suchalgorithmus sichergestellt, der ausschließlich Literatur selektierte, die eine der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch äquivalente Population aufweisen. Der erste historische Vergleich setzt den Dacarbazineffekt für das Gesamtüberleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) mit den älteren Dacarbazinstudien in Relation. Ein zweiter, darauf aufbauender Vergleich kontrastiert den Vemurafenibeffekt aus der Studie NO25026 (BRIM3) gegen die gepoolten publizierten Dacarbazineffekte. Für beide historischen Vergleiche wurden ein numerischer</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.18, Z.34	<p>und ein grafischer Ansatz gewählt (für Details siehe Nutzendossier, Modul 4 (4) und Röhmel, 2013 (5)).</p> <p><i>5.2. Zeittrends und Selektion der Studienpools im Rahmen des historischen Vergleichs</i></p> <p>Der mit metaanalytischen Methoden ermittelte gepoolte Schätzer der 1-Jahres-Überlebensrate aller selektierten 24 Studien (n=25 Studienarmen) beträgt 34,8%. Die Heterogenität der Studien war erheblich ($I^2=0,69$). Eine deshalb durchgeführte random effects Metaanalyse (nach DerSimonian & Laird 1986 (43)), ergab allerdings lediglich eine minimal veränderte 1-Jahres-Überlebensrate (34,9%). Eine Heterogenität von $I^2=0,69$ scheint erheblich, es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass in dieser deskriptiven Metaanalyse keine Adjustierung (bezogen auf die Differenzen zu einer gemeinsamen Referenz) möglich war und deshalb die Studiencharakteristika in vollem Umfang zur Heterogenität beitragen. Wurde der Zeitraum der in Betracht gezogenen Studien auf 2008 und neuer eingeschränkt (n=10 Studien mit n=11 Armen), sank die Heterogenität erheblich ($I^2=0,38$) (ausführliche auch grafische Darstellung im Nutzendossier, Modul 4).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.18, Z.19 S.18, Z.34	<p>Damit ergaben sich zwei Studienpools:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Pool 1 („ältere Studien“): Berücksichtigt ausschließlich den Zeitraum vor 2008. Pool 1 enthält n=14 Studien mit entweder dem Wirkstoff Dacarbazin oder Temozolomid oder mit beiden Wirkstoffen, und Studien mit geringen Anteilen an ZNS Metastasen. (ii) Pool 2 („aktuelle Studien“): Berücksichtigt ausschließlich den Zeitraum 2008 und aktueller. Diese n=10 Studien mit n=11 Studienarmen prüfen entweder den Wirkstoff Dacarbazin oder Temozolomid oder beide Wirkstoffe und enthalten Studien mit geringen Anteilen an ZNS Metastasen <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Basierend auf diesem klaren Zeittrend und einem Vorschlag aus der IQWiG-Bewertung den Dacarbazin-Effekt ohne den Einfluss von ZNS-Metastasen zu schätzen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einem noch stärker selektierten Studienpool durchgeführt. Bezogen auf den im Dossier verwendeten Studienpool 2 („aktuelle</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Studien'), wurden zusätzliche folgende Studien bzw. Studienarme ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienarme mit Temozolomid-Behandlung oder mit gemischten Temozolomid/Dacarbazin-Armen • Studien, die einen geringen Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen beinhalten • Studien, die in ihren Einschlusskriterien das Vorhandensein von Hirnmetastasen erlauben und somit potentiell einen geringen Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen beinhalten <p>(iii) Pool 3 („aktueller Pool ohne jegliche ZNS-Metastasen“): Beruht auf n=5 Studien und beinhaltet ausschließlich Patienten, die mit Dacarbazin im Rahmen von randomisierten klinischen Studien im Zeitraum von 2008 bis 2013 behandelt wurden. Pool 3 berücksichtigt keinerlei Studien, die in irgendeiner Form ZNS-Metastasen in den Einschlusskriterien zulassen.</p> <p>Zur Illustration ist die Selektion der Literatur in Abbildung 6 schema-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tisch dargestellt (Abbildung 6 ist auch im Anhang vergrößert dargestellt, siehe Abbildung A2)</p> <pre> graph TD A[Initiale Suche 389 Treffer] --> B[Titel/Abstract Screening 45 Treffer] B --> C[Volltextscreening N=30] C --> D["Daten zu OS- Überlebensraten vorhanden N=25 Treffer (inkl. 1 Studie mit 2 Armen)"] D --> E["Publikationsdatum >= 2008 N=10 (inkl. 1 Studie mit 2 Armen)"] E --> F["Ohne ZNS- Metastasen N=5"] F --> G["DTIC N=5 (inkl. 1 Arm aus Patel 2011)"] F --> H["TM2 und TM2/DTIC N=1"] B -.-> B1{- 344 Studien} C -.-> C1{- 15 Studien} D -.-> D1{- Thomson 1983 - Ringhorn 1989 - Moon 1975 - Ranson 2007 - Lukart 1994} E -.-> E1{- 14 Studien} F -.-> F1{- Gagnon 2012 - Bedikian 2011 - McDermott 2008 - Kirkwood 2012} G --- G2["- Oday 2011 - Roberts 2011 - Patel 2011 (1 Arm) - Kefford 2010 - Weber 2009"] H --- H2["- Ribas 2013 (Mischung DTIC/TM2) - 1 Arm aus Patel 2011"] </pre>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.18, Z.8-11	<p>Abbildung 6: Literaturselektion für den historischen Vergleich. Grau unterlegt: Die vom IQWiG angeregte Fokussierung des Studienpools, wovon der Teil mit Dacarbazin-Behandlung (n=5) als Sensitivitätsanalyse (Studienpool 3) beschrieben ist.</p> <p>Durch den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen sank die Heterogenität auf $I^2=0$, während der gepoolte Schätzer für die 1-Jahres-Überlebensrate mit 37.6% minimal unter jenem des Pools 2 lag (38,0%; ‚aktuelle Studien‘ mit geringem Anteil an ZNS-Metastasen).</p> <p>Alle demografischen Daten der Studienpopulation sowie Studiencharakteristika der in Studienpool 1, 2 und 3 selektierten Studien sind im Anhang dargestellt. Die Populationen waren hinsichtlich Alter und Krankheitsschwere mit der Patientenpopulation der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbar. (siehe auch: Dokument „Historischer Vergleich - Literaturrecherche und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (41)).</p> <p><i>5.3. 1-Jahres-Überlebensraten der Studienpools in Relation zu den 1-Jahres-Überlebensraten der Studie NO25026 (BRIM3)</i> Im Prinzip ist ein summarischer Schätzer für die 1-Jahres-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Überlebensrate über alle Studien hinweg möglich. Aufgrund einer offensichtlich zeitlich bedingten Unterschiedlichkeit der Studien und medizinischer Aspekte (ZNS-Metastasen, Temozolomid-Behandlung) wurden die Ergebnisse in Studienpools gesplittet und pro Studienpool betrachtet. (5).</p> <p>Um den Zeittrend adäquat zu berücksichtigen, wurden die Studien in zwei Kategorien analysiert. Diese Kategorien werden durch eine chronologisch definierte Grenze unterschieden. Diese Grenze wurde auf 2008 gesetzt, so dass Studien vor 2008 in die Kategorien ‚frühe Studien‘ und Studien ab einschließlich 2008 und später in die Kategorie ‚aktuelle Studien‘ fallen. Für den historischen Vergleich ergibt sich basierend auf den ‚aktuellen Studien‘ ein konservativerer Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.</p> <p>Für den konservativen Vergleich mit Studienpool 2 wurde zusätzlich basierend auf einem Vorschlag des IQWiG eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die basierend auf ausschließlicher Behandlung mit Dacarbazin und dem rigorosen Ausschluss von ZNS-Metastasen (Studien wurden schon bei nur möglichem Vorhandensein von ZNS-Metastasen, definiert durch die Einschlusskriterien der Studie,</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ausgeschlossen), sehr homogen war. Dies zeigt sich am Rückgang der Heterogenität von $I^2=0,38$ auf $I^2=0$ (Studienpool 3 mit n=5 Studien).</p> <p>Gleichzeitig veränderte sich die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate nur geringfügig, allerdings in Richtung einer minimal verringerten Überlebensrate unter Dacarbazin-Behandlung (siehe Tabelle 9). Damit werden die Ergebnisse des im Dossier verwendeten Studienpools ‚aktuelle Studien‘ durch die Sensitivitätsanalyse als robust bestätigt.</p> <p>Tabelle 9: Schätzer und 95% Konfidenzintervalle für 1-Jahres-Überlebensraten</p> <table border="1" data-bbox="338 1066 1229 1353"> <thead> <tr> <th>Behandlung</th> <th>Zeitspanne</th> <th>geschätzte 1-Jahres-Überlebensraten (%)</th> <th>95% KI (%)</th> <th>I^2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vemurafenib in NO25026 (BRIM3)</td> <td></td> <td>55,7</td> <td>[50,3; 60,1]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dacarbazin in NO25026 (BRIM3)</td> <td></td> <td>45,8</td> <td>[40,1; 51,5]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Behandlung	Zeitspanne	geschätzte 1-Jahres-Überlebensraten (%)	95% KI (%)	I^2	Vemurafenib in NO25026 (BRIM3)		55,7	[50,3; 60,1]		Dacarbazin in NO25026 (BRIM3)		45,8	[40,1; 51,5]		
Behandlung	Zeitspanne	geschätzte 1-Jahres-Überlebensraten (%)	95% KI (%)	I^2													
Vemurafenib in NO25026 (BRIM3)		55,7	[50,3; 60,1]														
Dacarbazin in NO25026 (BRIM3)		45,8	[40,1; 51,5]														

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Dacarbazin (gepoolter Schätzer)	Studienpool 1 Studienpool 2 Studienpool 3	31,9 38,0 37,6	[26,2; 37,7] [34,6; 41,5] [33,9; 41,4]	0,38 0	
<p>Studienpool 1 (frühe Studien): Berücksichtigt ausschließlich den Zeitraum vor 2008. Enthält n=14 Studien mit entweder dem Wirkstoff Dacarbazin oder Temozolomid oder eine Mischung aus beiden, und Studien mit geringen Anteilen an ZNS Metastasen</p>						
<p>Studienpool 2 (aktuelle Studien): Berücksichtigt ausschließlich den Zeitraum 2008 und aktueller. Diese n=10 Studien mit n=11 Studienarmen enthielten entweder den Wirkstoff Dacarbazin oder Temozolomid oder eine Mischung aus beiden und enthalten auch Studien mit geringen Anteilen an ZNS Metastasen</p>						
<p>Studienpool 3 (aktueller Pool ohne jegliche ZNS-Metastasen): Beruht auf n=5 Studien, beinhaltet ausschließlich die Behandlung mit Dacarbazin im Zeitraum 2008 und jünger und berücksichtigt keinerlei Studien, die in irgendeiner Form ZNS-Metastasen in den Einschlusskriterien zulassen.</p>						
<p>5.4. Fazit Der historische Vergleich ist ein valides Instrument zur Evidenzgenerierung, insbesondere in Situationen, bei denen der Behandlungseffekt so groß ist (nahe einem oder gleich einem dramatischen Effekt), dass ausgeschlossen werden kann, dass das Ergebnis al-</p>						

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lein durch systematische Verzerrung entsteht. Insgesamt wird damit das Evidenzniveau erhöht, weil zusätzliche Information zu Dacarbazin zusammengefasst und generiert werden. Dies gilt auch dann, wenn keine neuen Daten zum Verum (Vemurafenib) generiert werden.</p> <p>Im Studienpool 2 („aktuelle Studien“) verringert sich die gepoolte 1-Jahres-Überlebensrate von Dacarbazin auch bei konservativer Betrachtung gegenüber der 1-Jahres-Überlebensrate von Dacarbazin in der Studie NO25026 (BRIM3) von 45,8 auf 38,0%. Damit ist die Eingangsfrage, ob in der Studie NO25026 (RIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Dacarbazin-Wirksamkeitseffekt beobachtet wurde, zu bejahen.</p> <p>In der Konsequenz ergibt sich im historischen Vergleich eine Differenz von 17,7% in der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich. Dieser Effekt wird durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Über die Gründe für diesen günstigen Effekt von Dacarbazin kann nur spekuliert werden. Es ist zu vermuten, dass Designeffekte (Cross-over) und nachfolgende Therapien diesen Effekt mitverursacht haben. Für viele andere Confounder kann ein Einfluss auf die Ergebnisse des historischen Vergleichs jedoch ausgeschlossen werden, da diese sorgsam adressiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prädiktivität der BRAF Mutation auf Dacarbazin: Über eine retrospektive Studie (s. Kap. 2 der Stellungnahme, Nutzen-dossier Modul 4 Kapitel 4.3.1.3.1.1.2 und Gutachten Garbe, 2013) konnte gezeigt werden, dass ein solcher Einfluss in dieser Indikation nicht existiert (3, 4). • Unterschiede in Patientenpopulationen: Es wurde nur Literatur selektiert, für die sich eine medizinische äquivalente Population zu Studie NO25026 (BRIM3) anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien ergab. • Temozolomid: Obwohl in einer retrospektiven Studie Temozolomid und Dacarbazin den gleichen Effekt auf das Gesamtüberleben hatten, wurden die Temozolomid-Studien in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Es ergaben 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>sich mit minimalen Unterschieden die gleichen Ergebnisse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Metastasen: Dieser Faktor hat starken Einfluss auf die Prognose der Patienten, so dass in verschiedenen Fokussierungsschritten Studien, die Patienten mit Hirnmetastasen enthielten, sukzessive reduziert wurden, bis hin zum vollständigen Ausschluss von Studien mit Patienten mit Hirnmetastasen (Sensitivitätsanalyse mit n=5 Studien). • Chronologie: Offensichtlich wird die Versorgung der Patienten in der Indikation fortgeschrittenes malignes Melanom über die Jahre hin effektiver, so dass Studien vor 2008 tendenziell geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigten als Studien ab und mit 2008. <p>Vorgeschlagene Änderung: Als Konsequenz aus der zusätzlichen Evidenz durch den historischen Vergleich schlägt der pU eine Änderung der Bewertung des Zusatznutzens auf ‚erheblich‘ vor. Dies ist gerechtfertigt, da mittels des historischen Vergleichs ein zusätzlicher Nachweis der erhebli-</p>	<p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>chen Wirksamkeit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin erbracht wurde. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) zeigt der historische Vergleich eine Differenz von 17,7% in der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Dies entspricht nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Studie NO25026 (BRIM3).</p> <p>Eine Bewertung des Zusatznutzens auf erheblich ist auch vor dem Hintergrund zu betrachten, dass zusätzlich eine Fokussierung auf die Bewertung des ersten Datenschnittes der Studie NO25026 (BRIM3) angeregt wurde (siehe Abschnitt II der Stellungnahme).</p>	<p>den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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 mode-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		rate 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.
S.10, Z.1-9	Anmerkung: II.) Validität der Datenschnitte/Verzerrungspotential aus der Studie NO25026 (BRIM3) Im Rahmen der Neubewertung des Nutzendossiers von Vemurafenib wird die Einschätzung des Verzerrungspotentials der einzelnen Datenschnitte vom IQWiG differenziert betrachtet. Dieses Vorgehen deckt sich mit der Einschätzung des pU. Durch den Verlauf der Patientenströme und den dadurch bedingten zunehmenden Mischungen der Therapien verstärkt sich das Verzerrungspotential vom ersten Datenschnitt mit dem geringsten Verzerrungspotential mit jedem weiteren Datenschnitt (i.e. ab dem zweiten Datenschnitt). Das Verzerrungspotential entsteht also dadurch, dass über die Datenschnitte hinweg ein immer geringer werdender Anteil von Patienten noch die zu Beginn festgelegte Therapie erhält, welche die	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Grundlage für die Zusatznutzenbewertung darstellt.</p> <p>Diese Differenzierung zwischen den Datenschnitten ist bereits in der ersten Dossierbewertung durch das IQWiG ausführlich erläutert, dennoch wurden für die Bewertung der Wirksamkeit sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA die Datenschnitte 1 bis 3 herangezogen:</p> <p><i>IQWiG –Bewertung vom 13.06.2012 (S. 8 letzter Absatz): „Für die vorliegende Bewertung zieht das Institut für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der 3 Datenschnitte heran.“ (44)</i></p> <p><i>G-BA – Tragende Gründe zum Beschluss vom 06.09.2012 (S.7): „Um gesichere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.“ (1)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da die Datenschnitte differenziert zu betrachten sind, schlägt der pU zur Bestimmung der Wirksamkeit eine Fokussierung auf den ersten Datenschnitt vor. Aus Sicht des pU ist der Zusatznutzen be-</p>	<p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zogen auf den ersten Datenschnitt mit dem geringsten Verzerrungspotential als ‚erheblich‘ einzustufen, weshalb eine Änderung der Bewertung auf erheblichen Zusatznutzen vorgeschlagen wird. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass mit dem historischen Vergleich weitere Evidenz für einen erheblichen Zusatznutzen geliefert wurde, und zwar für die patientenrelevante 1-Jahres-Überlebensrate (siehe auch Abschnitt I der Stellungnahme und Nutzendossier Modul 4, Kapitel 4.3.1.3.1.1 (4)).</p>	<p>Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezem-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ber 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		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.
S.11, Z.6-10	Anmerkung: <u>III.) Zusätzliche Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung des BRAF Mutationsstatus</u> In seinem Beschluss vom 06.09.2012 stellt der G-BA fest, dass für Patienten mit BRAF V600 nichtE-Mutation bislang nur unzureichend Daten vorliegen. Aufgrund dieser Anmerkung wurden im Rahmen der Wiedereinreichung Subgruppenanalysen bezüglich des BRAF-Mutationsstatus vorgelegt. Bezogen auf die Subgruppenanalysen der BRAF V600 nichtE-Patienten stellt das IQWiG fest, dass nicht abschätzbar sei, ob die dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalyse den Einfluss des Mutationsstatus auf den Effekt von Vemurafenib hinreichend abbilden, da auch Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, für die keine validen Sequenzierungs-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ergebnisse vorlagen. Folglich sind die Analysen nicht in die Bewertung des IQWiG eingegangen.</p> <p>Im folgenden Abschnitt werden neu berechnete Subgruppenanalysen basierend auf dem BRAF Mutationsstatus für den entscheidenden ersten Datenschnitt (30.12.2010) dargestellt (45). Patienten ohne valides Sequenzierungsergebnis wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p><i>Gesamtüberleben - Hazard Ratio</i></p> <p>Tabelle 10: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" data-bbox="338 1011 1227 1275"> <thead> <tr> <th colspan="4">Gesamtüberleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Hazard Ratio [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>595</td> <td>0,40 [0,27; 0,60]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>61</td> <td>0,15 [0,03; 0,71]</td> <td>0,006</td> </tr> </tbody> </table>	Gesamtüberleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	595	0,40 [0,27; 0,60]	<0,0001	V600 nichtE	61	0,15 [0,03; 0,71]	0,006	
Gesamtüberleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010																						
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																						
V600E	595	0,40 [0,27; 0,60]	<0,0001																			
V600 nichtE	61	0,15 [0,03; 0,71]	0,006																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Progressionsfreies Überleben - Hazard Ratio</i> Tabelle 11: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" data-bbox="338 683 1227 935"> <thead> <tr> <th colspan="4">Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Hazard Ratio [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>489</td> <td>0,26 [0,20; 0,34]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>48</td> <td>0,10 [0,03; 0,32]</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Beste Gesamtansprechrte - Relatives Risiko</i> Tabelle 12: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Beste Ansprechrate“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" data-bbox="338 1078 1218 1321"> <thead> <tr> <th colspan="4">Beste Ansprechrate - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Hazard Ratio [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>389</td> <td>8,209 [4,663; 14,45]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>39</td> <td>n.a. [-;-]</td> <td>n.a.</td> </tr> </tbody> </table>	Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	489	0,26 [0,20; 0,34]	<0,0001	V600 nichtE	48	0,10 [0,03; 0,32]	<0,0001	Beste Ansprechrate - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	389	8,209 [4,663; 14,45]	<0,0001	V600 nichtE	39	n.a. [-;-]	n.a.	
Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																										
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert																																							
BRAF-V600 Mutationsstatus																																										
V600E	489	0,26 [0,20; 0,34]	<0,0001																																							
V600 nichtE	48	0,10 [0,03; 0,32]	<0,0001																																							
Beste Ansprechrate - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																										
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert																																							
BRAF-V600 Mutationsstatus																																										
V600E	389	8,209 [4,663; 14,45]	<0,0001																																							
V600 nichtE	39	n.a. [-;-]	n.a.																																							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 13: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,094 [1,043; 1,147]</td> <td>0,0002</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,014 [0,912; 1,127]</td> <td>0,8003</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 14: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder höher“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> </tbody> </table>	Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,094 [1,043; 1,147]	0,0002	V600 nichtE	56	1,014 [0,912; 1,127]	0,8003	Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				
Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		
V600E	548	1,094 [1,043; 1,147]	0,0002																															
V600 nichtE	56	1,014 [0,912; 1,127]	0,8003																															
Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <tbody> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,727 [1,376; 2,168]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,394 [0,811; 2,395]</td> <td>0,229</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 15: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse Grad 3“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,982 [1,545; 2,543]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,471 [0,817; 2,649]</td> <td>0,1979</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 16: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse Grad 4“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	V600E	548	1,727 [1,376; 2,168]	<0,0001	V600 nichtE	56	1,394 [0,811; 2,395]	0,229	Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,982 [1,545; 2,543]	<0,0001	V600 nichtE	56	1,471 [0,817; 2,649]	0,1979	Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
V600E	548	1,727 [1,376; 2,168]	<0,0001																															
V600 nichtE	56	1,394 [0,811; 2,395]	0,229																															
Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		
V600E	548	1,982 [1,545; 2,543]	<0,0001																															
V600 nichtE	56	1,471 [0,817; 2,649]	0,1979																															
Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <thead> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>0,429 [0,205; 0,899]</td> <td>0,025</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,045 [0,189; 5,770]</td> <td>0,9593</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Relatives Risiko</i> Tabelle 17: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignis“</p>	Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	0,429 [0,205; 0,899]	0,025	V600 nichtE	56	1,045 [0,189; 5,770]	0,9593	
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert															
BRAF-V600 Mutationsstatus																		
V600E	548	0,429 [0,205; 0,899]	0,025															
V600 nichtE	56	1,045 [0,189; 5,770]	0,9593															

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nisse Grad 5“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,072 [0,291; 3,950]</td> <td>0,9167</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>0,697 [0,046; 10,58]</td> <td>0,7948</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 18: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>2,058 [1,482; 2,858]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>4,53 [1,128; 18,19]</td> <td>0,0332</td> </tr> </tbody> </table>	Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,072 [0,291; 3,950]	0,9167	V600 nichtE	56	0,697 [0,046; 10,58]	0,7948	Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	2,058 [1,482; 2,858]	<0,0001	V600 nichtE	56	4,53 [1,128; 18,19]	0,0332	
Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																										
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																							
BRAF-V600 Mutationsstatus																																										
V600E	548	1,072 [0,291; 3,950]	0,9167																																							
V600 nichtE	56	0,697 [0,046; 10,58]	0,7948																																							
Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																										
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																							
BRAF-V600 Mutationsstatus																																										
V600E	548	2,058 [1,482; 2,858]	<0,0001																																							
V600 nichtE	56	4,53 [1,128; 18,19]	0,0332																																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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)																				
	<p><i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 19: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" data-bbox="338 783 1216 1070"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,372 [0,634; 2,970]</td> <td>0,4218</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,045 [0,189; 5,770]</td> <td>0,9593</td> </tr> </tbody> </table>	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,372 [0,634; 2,970]	0,4218	V600 nichtE	56	1,045 [0,189; 5,770]	0,9593	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Datenschnitt 30. Dezember 2010																						
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																						
V600E	548	1,372 [0,634; 2,970]	0,4218																			
V600 nichtE	56	1,045 [0,189; 5,770]	0,9593																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Häufige unerwünschte Ereignisse (nach SOC) - Relatives Risiko</i> Tabelle 20: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>0,979 [0,862; 1,113]</td> <td>0,749</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>0,984 [0,714; 1,355]</td> <td>0,9212</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 21: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> </tbody> </table>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	0,979 [0,862; 1,113]	0,749	V600 nichtE	56	0,984 [0,714; 1,355]	0,9212	Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		
V600E	548	0,979 [0,862; 1,113]	0,749																															
V600 nichtE	56	0,984 [0,714; 1,355]	0,9212																															
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">V600E</td> <td style="width: 15%;">548</td> <td style="width: 35%;">4,941 [3,794; 6,435]</td> <td style="width: 20%; text-align: right;"><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>3,087 [1,654; 5,760]</td> <td style="text-align: right;">0,0004</td> </tr> </table> <p>Tabelle 22: Subgruppenanalyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: left;">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Subgruppen</th> <th style="text-align: center;">Anzahl</th> <th style="text-align: center;">Relatives Risiko [95% KI]</th> <th style="text-align: center;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td style="text-align: center;">548</td> <td style="text-align: center;">1,266 [1,088; 1,473]</td> <td style="text-align: center;">0,0023</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td style="text-align: center;">56</td> <td style="text-align: center;">1,521 [0,945; 2,446]</td> <td style="text-align: center;">0,0839</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 23: Subgruppenanalyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: left;">Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	V600E	548	4,941 [3,794; 6,435]	<0,0001	V600 nichtE	56	3,087 [1,654; 5,760]	0,0004	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,266 [1,088; 1,473]	0,0023	V600 nichtE	56	1,521 [0,945; 2,446]	0,0839	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
V600E	548	4,941 [3,794; 6,435]	<0,0001																															
V600 nichtE	56	3,087 [1,654; 5,760]	0,0004																															
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		
V600E	548	1,266 [1,088; 1,473]	0,0023																															
V600 nichtE	56	1,521 [0,945; 2,446]	0,0839																															
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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"> <thead> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>2,77 [2,194; 3,496]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>3,206 [1,430; 7,188]</td> <td>0,0047</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 24: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>2,031 [1,566; 2,635]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,22 [0,614; 2,423]</td> <td>0,5706</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 25: Subgruppenanalyse für gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p>	Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	2,77 [2,194; 3,496]	<0,0001	V600 nichtE	56	3,206 [1,430; 7,188]	0,0047	Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	2,031 [1,566; 2,635]	<0,0001	V600 nichtE	56	1,22 [0,614; 2,423]	0,5706	
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																																						
V600E	548	2,77 [2,194; 3,496]	<0,0001																																			
V600 nichtE	56	3,206 [1,430; 7,188]	0,0047																																			
Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																						
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																																						
V600E	548	2,031 [1,566; 2,635]	<0,0001																																			
V600 nichtE	56	1,22 [0,614; 2,423]	0,5706																																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) - Datenschnitt 30. Dezember 2010</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>5,146 [3,346; 7,913]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>2,788 [1,070; 7,264]</td> <td>0,0359</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 26: Subgruppenanalyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,938 [1,272; 2,951]</td> <td>0,0021</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>2,323 [0,717; 7,525]</td> <td>0,1598</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	5,146 [3,346; 7,913]	<0,0001	V600 nichtE	56	2,788 [1,070; 7,264]	0,0359	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	1,938 [1,272; 2,951]	0,0021	V600 nichtE	56	2,323 [0,717; 7,525]	0,1598	
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																																						
V600E	548	5,146 [3,346; 7,913]	<0,0001																																			
V600 nichtE	56	2,788 [1,070; 7,264]	0,0359																																			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																						
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																																			
BRAF-V600 Mutationsstatus																																						
V600E	548	1,938 [1,272; 2,951]	0,0021																																			
V600 nichtE	56	2,323 [0,717; 7,525]	0,1598																																			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Tabelle 27: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1. Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>0,485 [0,309; 0,761]</td> <td>0,0016</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>0,558 [0,168; 1,855]</td> <td>0,3409</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Relatives Risiko</i></p> <p>Tabelle 28: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ (Datenschnitt 30. Dezember 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Datenschnitt 30. Dezember 2010</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Anzahl</th> <th>Relatives Risiko [95% KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">BRAF-V600 Mutationsstatus</td> </tr> </tbody> </table>	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				V600E	548	0,485 [0,309; 0,761]	0,0016	V600 nichtE	56	0,558 [0,168; 1,855]	0,3409	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Datenschnitt 30. Dezember 2010				Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	BRAF-V600 Mutationsstatus				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		
V600E	548	0,485 [0,309; 0,761]	0,0016																															
V600 nichtE	56	0,558 [0,168; 1,855]	0,3409																															
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Datenschnitt 30. Dezember 2010																																		
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert																															
BRAF-V600 Mutationsstatus																																		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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" data-bbox="340 568 1218 667"> <tr> <td>V600E</td> <td>548</td> <td>1,95 [1,698; 2,239]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>V600 nichtE</td> <td>56</td> <td>1,608 [1,106; 2,339]</td> <td>0,0128</td> </tr> </table> <p>Fazit:</p> <p>Auch für BRAF V600 nichtE-Patienten kann in einer post-hoc Analyse ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (HR: 0,15 [0,03; 0,71], p=0,0006). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Überleben ist auch für BRAF V600 nichtE-Patienten erheblich.</p> <p>Es ist keine wissenschaftliche Rationale bekannt, die auf Unterschiede in der Verträglichkeit von Vemurafenib in Abhängigkeit vom Mutationsstatus (BRAF V600E vs. BRAF V600 nichtE Status) hinweist. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann hier keine wissenschaftlich fundierte Aussage getroffen werden. Die bisherige Anwendung in der Praxis lässt auf keine Unterschiede in der Verträglichkeit von Vemurafenib in Abhängigkeit vom Mutationsstatus (BRAF V600E vs. BRAF V600 nichtE–Mutation) schließen.</p>	V600E	548	1,95 [1,698; 2,239]	<0,0001	V600 nichtE	56	1,608 [1,106; 2,339]	0,0128	<p>Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom</p>
V600E	548	1,95 [1,698; 2,239]	<0,0001							
V600 nichtE	56	1,608 [1,106; 2,339]	0,0128							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU bittet um Berücksichtigung der vorgelegten Daten zur Bestimmung des Zusatznutzens. Vemurafenib hat auch bei Patienten mit BRAF V600 nichtE-Mutation einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit nicht-BRAF-V600E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.</p>
<p>S.14, Z.19</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><u>IV.) Suche in Studienregistern zur Identifikation aller relevanten RCTs für Vemurafenib</u></p> <p>Für die Wiedereinreichung des Nutzendossiers wurde eine umfassende Suche nach RCTs für Vemurafenib in Studienregistern durchgeführt. In der Nutzenbewertung zu Vemurafenib stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen, sowohl für Clini-</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>calTrials.gov, wie auch für das ICTRP-Suchportal. Der pU hat außerdem in der Strategie in ClinicalTrials.gov und ICTRP-Suchportal eine AND-Verknüpfung dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird.“ (46)</i></p> <p>Die für ClinicalTrials.gov bzw. für das ICTRP-Suchportal verwendete Suchstrategie wird durch eine Auftrennung der verwendeten Suchbegriffe in „Condition“ und „Intervention“ klarer formuliert und dargestellt.</p> <p>Studienregister clinicaltrials.gov</p> <p>Internet- http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>adresse</p> <p>Datum der Suche 17.12.2013</p> <p>Suchstrategie Condition: melanoma Intervention: Zelboraf OR Vemurafenib OR PLX OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204</p> <p>Treffer 58</p> <p>Die aktuelle Überprüfung der im Juni auf ClinicalTrials.gov durchgeführten Suche ergab eine Trefferanzahl von 58 Studien und somit eine Differenz von neun Registereinträgen gegenüber der Suche im Juni. Alle am 17.12.2013 neu identifizierten Treffer (NCT01909453, NCT01943422, NCT01942993, NCT01983124, NCT01897116, NCT01959633, NCT01910181, NCT01898585, NCT01990248) wurden nach dem 11. Juni 2013, dem Zeitpunkt der ursprünglichen Suche, in das Studienregister aufgenommen und können aufgrund der im Modul 4 formulierten Ein- und Ausschlusskriterien ausge-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>geschlossen werden.</p> <p>Studienregister ICTRP</p> <p>Internet- adresse http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</p> <p>Datum der Suche 17.12.2013</p> <p>Suchstrategie Condition: melanoma Intervention: Zelboraf OR Vemurafenib OR PLX Recruitment status: ALL</p> <p>Treffer 49</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Studienregister ICTRP</p> <p>Internet-adresse http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</p> <p>Datum der Suche 17.12.2013</p> <p>Suchstrategie Condition: melanoma Intervention: PLX4032 OR PLX 4032 OR RO5185426 Recruitment status: ALL</p> <p>Treffer 15</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Studienregister ICTRP</p> <p>Internetadresse http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</p> <p>Datum der Suche 17.12.2013</p> <p>Suchstrategie Condition: melanoma Intervention: RG7204 Recruitment status: ALL</p> <p>Treffer 6</p> <p>Auch die Suche im Suchportal der ICTRP wurde am 17.12.2013 im Rahmen der Stellungnahme überprüft. Aufgrund technischer Beschränkungen des Studienregisters wurde die Suche in drei Schritten durchgeführt, die hier auch getrennt dargestellt sind. Nach Entfernung der Duplikate der einzelnen Suchschritte verbleiben insge-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>samt 56 Studien. Zu der am 11. Juni 2013 durchgeführten Suche ergab sich eine Differenz von zehn Studienregistereinträgen, von denen sieben bereits durch die Suche auf ClinicalTrials.gov identifiziert wurden. Die drei zusätzlichen Treffer (EUCTR2013-000280-84-FI, EUCTR2013-000773-71-DK, EUCTR2013-001176-38-NL) wurden nach dem 11. Juni 2013 in das Studienregister aufgenommen und entsprechen nicht den im Modul 4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien.</p> <p>Studienregister Roche trials database</p> <p>Internet-adresse http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2</p> <p>Datum der Suche 18.12.2013</p> <p>Category Protocol Registry</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 85%;">Suchbegriffe</th> <th style="width: 10%;">Treffer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>PLX</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>PLX4032</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>PLX 4032</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>RO5185426</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>RG7204</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Vemurafenib</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Zelboraf</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Gesamt</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table> <p>eine Dublettenprüfung wurde per Hand durchgeführt</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme wurde auch die Recherche in dem</p>		Suchbegriffe	Treffer	1	PLX	0	2	PLX4032	5	3	PLX 4032	0	4	RO5185426	32	5	RG7204	6	6	Vemurafenib	32	7	Zelboraf	32		Gesamt	32	
	Suchbegriffe	Treffer																											
1	PLX	0																											
2	PLX4032	5																											
3	PLX 4032	0																											
4	RO5185426	32																											
5	RG7204	6																											
6	Vemurafenib	32																											
7	Zelboraf	32																											
	Gesamt	32																											

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Roche-eigenen Studienregister (http://www.roche-trials.com/) überprüft. Im Vergleich zur ursprünglichen Recherche im Juni 2013 und zu den auf ClinicalTrials.gov und dem Suchportal der ICTRP durchgeführten Recherchen wurde eine zusätzliche Studie identifiziert (GO29026), die am 14. Oktober 2013 in dem Register eingetragen wurde und nicht den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien entspricht.</p> <p>Fazit: Es konnten keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert werden. Das Suchergebnis ist vollständig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGBV ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S.22, Z.30- 33	<p>Anmerkung: <u>V.) Bestimmung der Behandlungsdauer mit Vemurafenib</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.23, Z.1-3	<p>Das IQWiG stellt in seiner aktuellen Nutzenbewertung von Vemurafenib fest, dass im Vergleich zur letzten Bewertung keine methodischen Änderungen vorliegen und die Herangehensweise des pU somit weiterhin mutmaßlich eine Unterschätzung der tatsächlichen Behandlungsdauer darstellt. Folglich geht das IQWiG bei der Berechnung der Kosten der Therapie für die GKV von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.</p> <p>Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden“ (47). Die Behandlungsdauer bis zur Krankheitsprogression wird anhand des progressionsfreien Überlebens geschätzt. Zur Bestimmung des progressionsfreien Überlebens wurden im Nutzendossier die Ergebnisse der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) verwendet. In dieser Studie wurde eine progressionsfreie Überlebenszeit von 6,87 Monaten (4. Datenschnitt vom 01. Februar 2012; PFS-Update zum 1. Datenschnitt) bei täglicher Anwendung von Vemurafenib beobachtet. In der ersten Nutzenbewertung vom 13.06.2012 stellte das IQWiG bezüglich der Behandlungsdauer von Vemurafenib folgendes fest:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>„Die Vorgehensweise des pU für Vemurafenib ist bei Patienten in Stadium IIIC und IV plausibel. Das Institut gibt jedoch zu bedenken, dass die Messung des progressionsfreien Überlebens nicht auf Übertragbarkeit überprüft wurde, da die Krankheitsprogression in klinischen Studien engmaschiger durchgeführt wird als in der Versorgungsrealität; beispielsweise empfiehlt die deutsche Leitlinie, bildgebende Untersuchungen für Stadium III alle 6 Monate durchzuführen und für Stadium IV patientenindividuell.“ (44).</p> <p>Aufgrund der genannten Unsicherheiten wurde in der Nutzenbewertung vom 13.06.2012 vom IQWiG ein Rahmen für die Therapiekosten angegeben, der einerseits die Behandlung bis zum Progress gemäß den Angaben des pU, aber auch die Therapie unter Dauerbehandlung umfasste. Dies würde im Fall des aktuellen Nutzendosiers eine Spanne von 6,87 bis 12 Monate umfassen. Es ist unklar, weshalb diese ursprüngliche Betrachtungsweise ohne Vorhandensein methodischer Änderungen nicht in der aktuellen Nutzenbewertung berücksichtigt ist und das IQWiG pauschal eine Behandlungsdauer von 365 Tagen annimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Sinne der Transparenz bittet der pU um eine Offenlegung der verfügbaren Informationen seitens des IQWiG und des G-BA, die eine Festlegung der Therapiedauer auf 365 Tagen rechtfertigen. Der pU vertritt auch weiterhin den Standpunkt, dass für die Bestimmung der Behandlungsdauer die Zeit bis zum Progress angenommen werden sollte.</p>	<p>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.</p>
<p>S.21, Z.21 ff.</p>	<p>Anmerkung: <u>VI.) GKV-Patienten in der Zielpopulation</u> In der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG, dass die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation mit einiger Unsicherheit behaftet sind. Folgende drei Punkte wurden seitens des IQWiG als nicht schlüssig angesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) die Stadienbeschränkung auf Melanome in den Stadien IIIC und IV; 2) die Beschränkung der Nicht-Resezierbarkeit auf das Stadium IIIC; 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>3) die Berücksichtigung von ausschließlich inzidenten Fällen im Stadium IIIC.</p> <p>A. Wie im Nutzendossier beschrieben, wird die Berechnung der Zielpopulation aus folgenden Gründen auf die Stadien IIIC und IV beschränkt: Eine medikamentöse Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor selten beobachteter nicht resezierbarer maligner Melanome in anderen Krankheitsstadien (insbesondere den Stadien IIIA und IIIB) wird von den Leitlinien nicht empfohlen (9). Eine Testung des BRAF Status, welche Voraussetzung für die Behandlung mit Vemurafenib ist, soll erst ab Stadium IIIB vorgenommen werden (9). Eine Behandlung mit Vemurafenib soll nur innerhalb der Krankheitsstadien IIIC und IV erfolgen.</p> <p>B. Innerhalb des epidemiologischen Modells des pU wurde die Häufigkeit des metastasierten Melanoms in erster Linie über die beobachteten Melanom-Sterbefälle berechnet (Value Dossier Modul 3, Kap. 3.2.3 (48) und Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vemurafenib (49)). Da jedoch auch andere Krankheitsmanifestationen als das me-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tastasierte Melanom zum Tod führen können (u. a. nicht resezierbare Erkrankungen in unterschiedlichen Krankheitsstadien), führt dieser Berechnungsansatz prinzipiell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.</p> <p>Innerhalb dieses Berechnungsschrittes wurde daher die Anzahl aller Patienten berechnet, welche im Verlauf ihrer Krankheit eine rein palliative Behandlung erfahren und fast immer am Melanom versterben. Im Modell wurde aber auch berücksichtigt, dass nicht sämtliche der palliativ behandelten Patienten tatsächlich am Melanom versterben (siehe auch Value Dossier Modul 3, Kap. 3.2.3 (48) und Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vemurafenib (49)). Das Hinzurechnen weiterer Patienten mit nicht heilbaren Melanom-Erkrankungen (wie in unserem Berechnungsansatz erfolgt) führt somit zu einer weiteren Überschätzung der Zielpopulation. Dieser Sachverhalt wird auch im aktuellen Nutzendossier dargestellt (Modul 3, Kap. 3.2.3, Seite 27, 2. & 3. Paragraph (48)).</p> <p>Zusammengefasst ergibt sich, dass aus dem verwendeten Be-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>rechnungsansatz die Anzahl der Patienten mit malignen Melanomen resultiert, welche eine palliative Behandlung erfordern. Eine spezifischere Berechnung der Zielpopulation mit metastasiertem Melanom oder nicht resezierbaren Tumoren im Stadium IIIC ist aufgrund der verfügbaren Daten nicht möglich.</p> <p>Eine Abschätzung der Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIC schien uns aus folgenden Gründen mittels Berechnung der Inzidenz zulässig:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Behandlung relevant sind akut diagnostizierte Patienten, die neu eine palliative Behandlung erfordern und nicht Personen, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt.• Die mediane Überlebenszeit bei dieser nicht heilbaren Erkrankung erachtet der pU als ähnlich kurz wie jene von Patienten mit einem metastasierten Melanom (<1 Jahr), so dass ausschließlich die Inzidenz der Treiber der Patientenzahlen ist. <p>Dieser Sachverhalt wird auch im Nutzendossier dargestellt (Modul 3, Seite 27, 3. Paragraph (48)).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der Inzidenzraten der Erkrankung des malignen Melanoms wurde eine Anzahl von 1.201 (1.160 – 1.247) erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Vemurafenib möglich ist. Der pU schlägt vor, die Angaben zur Zielpopulation gemäß dem Nutzen-dossier zu berücksichtigen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.</p>
S.23, Z.10- 13	<p>Anmerkung: <u>VII.) Beschreibung der Kosten für notwendige GKV-Leistungen</u></p> <p>In der Nutzenbewertung weist das IQWiG darauf hin, dass der pU im Vergleich zur letzten Bewertung keine zusätzlich notwendigen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>GKV-Leistungen darstellt und die Kostenberechnung somit kritische Stellen aufweist.</p> <p>Im Nutzendossier wird im Kapitel 3.3.4 auf die tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06. September 2012 eingegangen, in welchem die im Nutzendossier vom 17. Februar 2012 ausführlich dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund folgender Begründung nicht zu berücksichtigen sind:</p> <p><i>„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“ (50)</i></p> <p>Der pU trägt diesem Beschluss des G-BA Rechnung, indem im Nutzendossier festgehalten wird, dass weder für Vemurafenib noch</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende 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.</p> <p>Die Kosten für den Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass so-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		wohl Patienten die mit Vemurafenib, als auch Patienten die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ihren BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.
	<p><u>VIII.) Zusammenfassung</u></p> <p>Bei den eingereichten Unterlagen des Nutzendossiers vom 05.09.2013 handelt es sich um eine wiederholte Einreichung, die aufgrund der einjährigen Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06. September 2012 erforderlich war. In den Tragenden Gründen zum Beschluss nach §35a SGB V zu Vemurafenib vom 06.09.2012 sowie im Schreiben des G-BA vom 10.10.2012 werden bestehende Unsicherheiten in der Datenlage als Grundlage für die zeitliche Befristung des Beschlusses genannt. Explizit werden dabei aktualisierte Überlebensanalysen der Studie NO25026 (BRIM3) genannt, die der EMA am 31. Mai 2012 übermittelt wurden (4. Datenschnitt der Studie NO25026 (BRIM3)). Auch legt der G-BA dem pU in seinem Schreiben vom 10.10.2012 nahe, einen historischen Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>durchzuführen. Sowohl aktualisierte Wirksamkeitsanalysen, zusätzliche Subgruppenanalysen, aktualisierte Sicherheitsanalysen als auch ein historischer Vergleich sind im hier zur Bewertung vorliegenden Nutzendossier von Vemurafenib enthalten.</p> <p>Zusammenfassend stellt der pU fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit einem umfassenden historischen Vergleich wird ein zusätzlicher Nachweis der erheblichen Wirksamkeit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin erbracht. • Im Vergleich zu der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) zeigt der historische Vergleich eine Differenz von 17,7% in der 1 Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Dies entspricht nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Studie NO25026 (BRIM3). • Eine Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus auf die Wirksamkeit von Dacarbazin kann ausgeschlossen werden. • Da das Verzerrungspotential der Datenschnitte der Studie NO25026 (BRIM3) differenziert zu betrachten ist, schlägt der pU eine Fokussierung der Bewertung auf den ersten Da- 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tenschnitt (30.12.2010) vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den vorgelegten Subgruppenanalysen zeigt Vemurafenib auch bei Patienten mit BRAF V600 nichtE-Mutation einen erheblichen Zusatznutzen. <p>Die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse von Vemurafenib bekräftigen den aus Sicht des pU bestehenden Anspruch eines Belegs für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Da nun im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib sämtliche verfügbare und vom G-BA geforderte Evidenz vorgelegt wurde, beantragt der pU den Beschluss über die Nutzenbewertung zeitlich unbefristet zu erlassen.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		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.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
Bzw.	beziehungsweise
CDDP	Cisplatin (cis-diamminedichloridoplatinum)
DBDT	Dacarbazin + Carmustin + Cisplatin + Tamoxifen
DC	dentritische Zellen
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTIC	Dacarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FM	Fotemustin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i.e.	id est (das heißt)
IFN	Interferon
IQR	Interquartile range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
MTIC	Methyl-Carbonium-Ion
Mut	Mutation
MW	Mittelwert
pos	positiv
Pat	Patienten
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Hilfsschema zur Formulierung einer recherchierbaren Fragestellung (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
rIFN	Rekombinantes Interferon
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
TMX	Tamoxifen
TMZ	Temozolomid
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Vs.	versus
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wsk	Wahrscheinlichkeit
WT	Wildtyp
Z.	Zeile
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturverzeichnis

- (1) G-BA. Tragende Gründe zum 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.2012.
- (2) G-BA. 2012-03-15-D-029, Vemurafenib zur Behandlung des Melanoms, Ihre Anfrage zur Befristung des Beschlusses vom 6.September 2012.2012.
- (3) Garbe C. Gutachten zum Überleben von Patienten mit metastasiertem Melanom mit primärer systemischer Therapie mit DTIC/Temozolomid - Historische Kontrollgruppe.2013.
- (4) Roche Pharma AG. Modul 4A Vemurafenib: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.2013.
- (5) Röhmel J. A historical analytical review regarding survival of patients with metastatic melanoma (unresectable stage III or stage IV) and systemic treatment with DTIC/TMZ.2013.
- (6) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(1):158-66.
- (7) Patel PM, Suciú S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). European journal of cancer. 2011;47(10):1476-83.
- (8) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D, et al. Short German guidelines: Malignant melanoma. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2008;6:S9-S14.
- (9) Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.
- (10) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48(15):2375-90.
- (11) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010;46(2):270-83.
- (12) Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a

- meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma research*. 2013;23(5):381-9 10.1097/CMR.0b013e3283649a97.
- (13) Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(5):616-22.
 - (14) Daponte A, Signoriello S, Maiorino L, Massidda B, Simeone E, Grimaldi AM, et al. Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-alpha in advanced malignant melanoma. *Journal of translational medicine*. 2013;11:38.
 - (15) Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey P, et al. Phase II, Open-Label, Randomized Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib as Monotherapy versus Temozolomide in Patients with Advanced Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):555-67.
 - (16) O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J, et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-[alpha]v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *British journal of cancer*. 2011;105(3):346-52.
 - (17) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2517-26.
 - (18) Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(4):787-93.
 - (19) Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. *Molecular cancer*. 2010;9:69.
 - (20) Weber JS, Zarour H, Redman B, Trefzer U, O'Day S, van den Eertwegh AJ, et al. Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma. *Cancer*. 2009;115(17):3944-54.
 - (21) McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2178-85.
 - (22) Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A, et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2540-5.

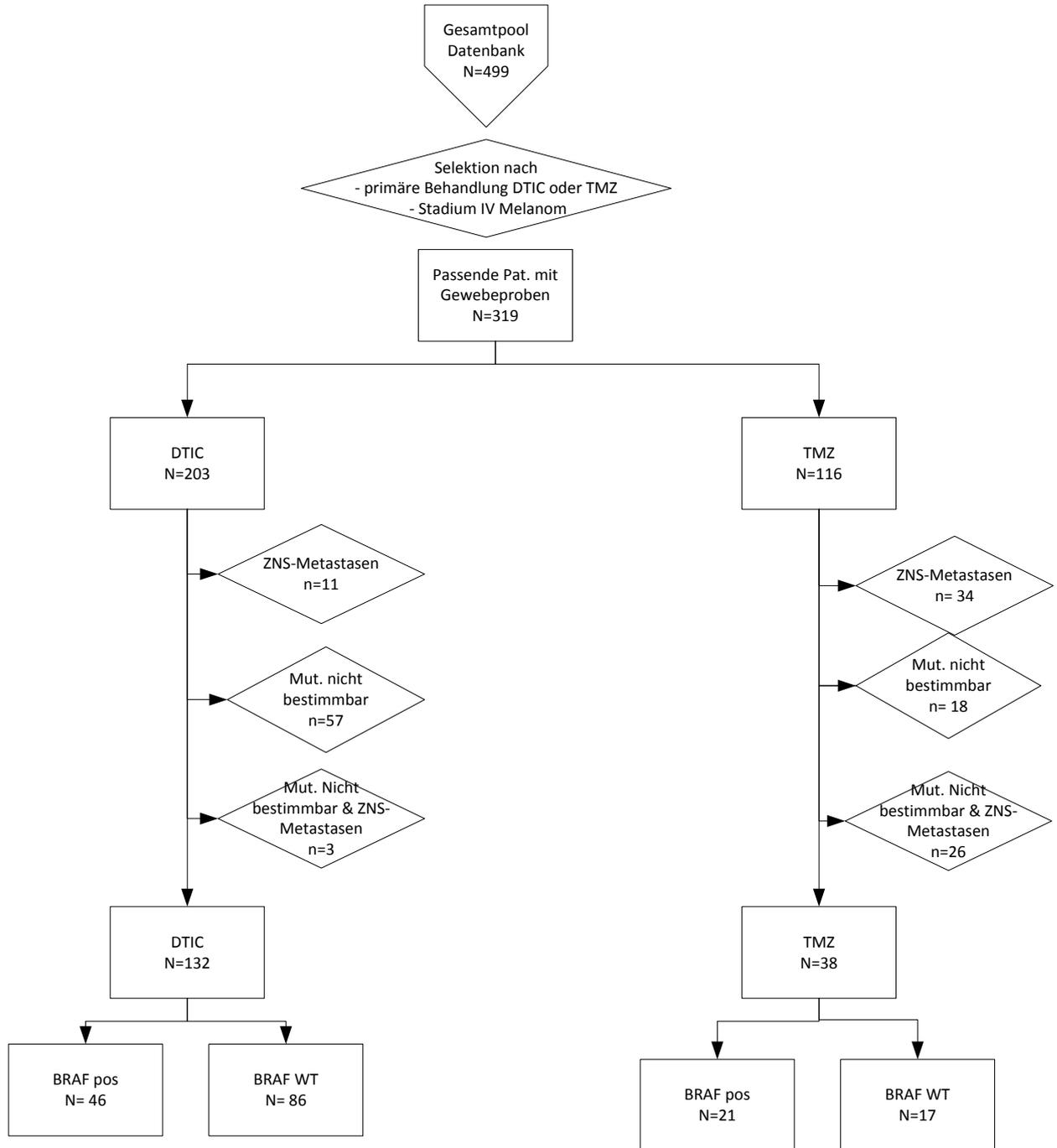
- (23) Middleton M, Hauschild A, Thomson D, Anderson R, Burdette-Radoux S, Gehlsen K, et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(10):1691-7.
- (24) Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(4):563-70.
- (25) Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4738-45.
- (26) Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, von den Driesch P, Vogt T, et al. Temozolomide in combination with interferon- α versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(35):9001-7.
- (27) Bafaloukos D, Tsoutsos D, Kalofonos H, Chalkidou S, Panagiotou P, Linardou E, et al. Temozolomide and cisplatin versus temozolomide in patients with advanced melanoma: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(6):950-7.
- (28) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1118-25.
- (29) Danson S, Lorigan P, Arance A, Clamp A, Ranson M, Hodgetts J, et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon α -2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(13):2551-7.
- (30) Young AM, Marsden J, Goodman A, Burton A, Dunn JA. Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon- α (IFN- α) in metastatic melanoma. *Clinical oncology*. 2001;13(6):458-65.
- (31) Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, Paccagnella A, Medici M, Corti L, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma research*. 2001;11(2):189-96.

- (32) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2745-51.
- (33) Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(5):1743-51.
- (34) Bajetta E, Di Leo A, Zampino MG, Sertoli MR, Comella G, Barduagni M, et al. Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(4):806-11.
- (35) Thomson DB, Adena M, McLeod GR, Hersey P, Gill PG, Coates AS, et al. Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial. *Melanoma research*. 1993;3(2):133-8.
- (36) Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(8):1403-8.
- (37) Ringborg U, Rudenstam CM, Hansson J, Hafstrom L, Stenstam B, Strander H. Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study. *Medical oncology and tumor pharmacotherapy*. 1989;6(4):285-9.
- (38) Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM. Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(3):164-8.
- (39) Chauvergne J, Bui NB, Cappelaere P, Gary-Bobo J, Guerrin J, Armand JP, et al. [Chemotherapy in advanced malignant melanoma. Results of a controlled trial comparing a combination of dacarbazine (DTIC) and detorubicin with dacarbazine alone]. *La semaine des hopitaux : organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*. 1982;58(46):2697-701.
- (40) Moon JH, Gailani S, Cooper MR, Hayes DM, Rege VB, Blom J, et al. Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino) imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer*. 1975;35(2):368-71.
- (41) AMS GmbH. Historischer Vergleich Literaturrecherche und Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.2013.

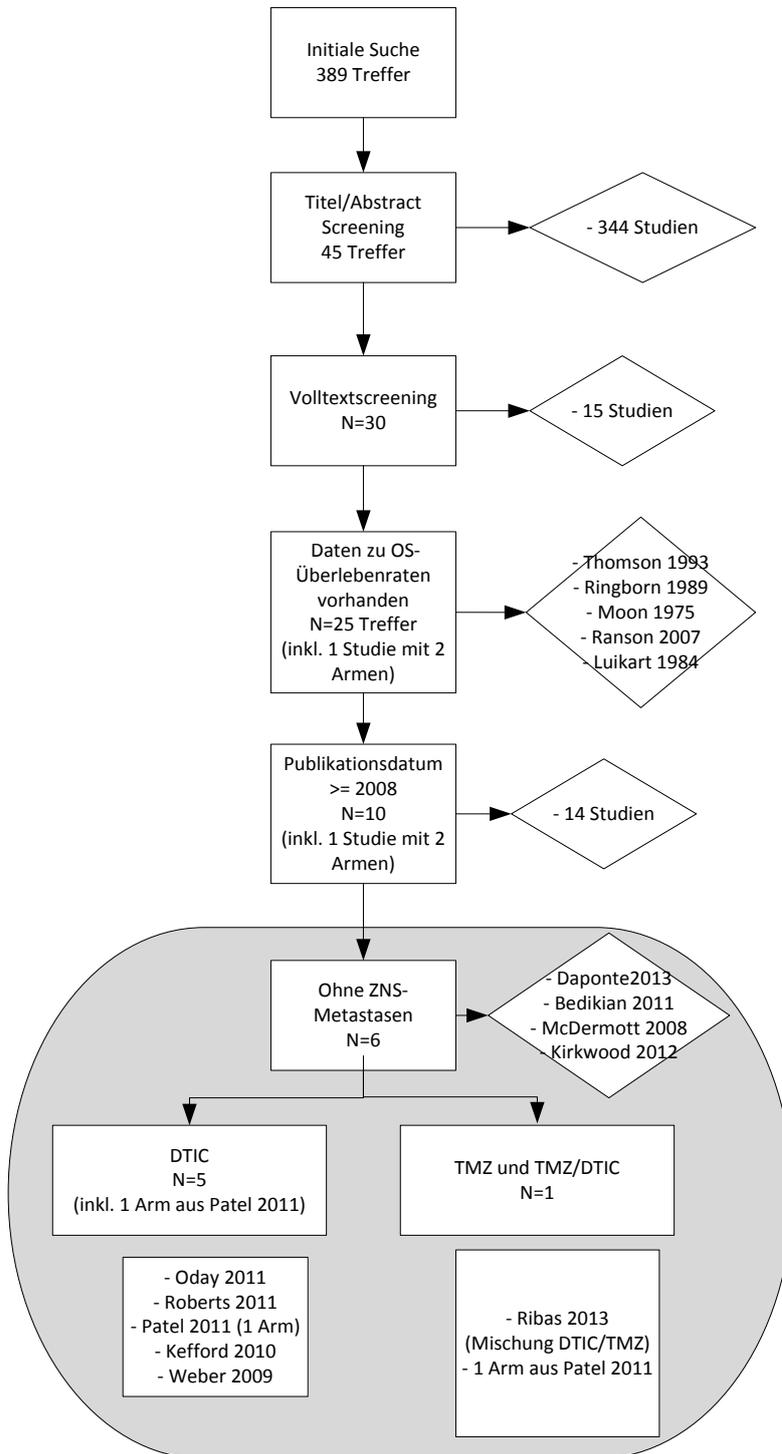
- (42) Cui C, Mao L, Chi Z, Si L, Sheng X, Kong Y, et al. A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial of Endostar in Patients With Metastatic Melanoma. *Mol Ther.* 2013;21(7):1456-63.
- (43) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials.* 1986;7(3):177-88.
- (44) IQWiG. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.2012.
- (45) Roche Pharma AG. Subgruppenanalysen.2013.
- (46) IQWiG. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Stand: 11.12.2013.2013.
- (47) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf.2013.
- (48) Roche Pharma AG. Modul 3A Vemurafenib Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.2013.
- (49) Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vemurafenib (Zelboraf®).2013.
- (50) G-BA. 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.2012.

Anhang

Abbildung A1: Patientenfluss der Prädiktivitätsstudie (Abschnitt I, Kapitel 2.3.1)



A2: Literaturselektion für den historischen Vergleich (Abschnitt I, Kapitel 5.2)



Charakteristika der selektierten Studien aus der Literaturrecherche für den historischen Vergleich (Abschnitt I, Kapitel 5.2)

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle A1, A2 und A3) werden Studiendesign und Studienpopulationen der 24 (7, 13-21, 23-34, 36, 39) in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien (Studienpool 1, 2 und 3) dargestellt.

Tabelle A1: Charakterisierung der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<i>Ribas, 2013</i>	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom in Stadien III oder IV, die durch Operation nicht therapierbar sind	Tremelimumab (n=328) vs. Chemotherapie bestehend aus Temozolomid (n=211) oder Dacarbazin (n=108)	Behandlungsdauer Tremelimumab: Bis zu vier Zyklen Chemotherapie: Bis zu 12 Zyklen oder bis Krankheitsprogression	Multizentrisch, 24 Länder 3/2006 - 8/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Progressionsfreies Überleben sechs Monate nach Randomisierung, Sicherheit
<i>Daponte, 2013</i>	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom im fortgeschrittenem Stadium oder rezidivierend nach einer Operation mit einer Lebenserwartung >3 Monate, ECOG Performance Status 0-2,	Fotemustin + Dacarbazin (n=64) vs. Fotemustin + Dacarbazin + Interferon-α (n=68) vs. Dacarbazin (n=70) vs. Dacarbazin + Interferon-α (n=58)	Krankheitsbewertung mit Hilfe von CT-Scan vor jedem Zyklus, alle drei Zyklen und alle drei Monate nach Beendigung der Behandlung in der Nachbeobachtung	Multizentrisch 4/2002 - 02/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate und Toxizität
<i>Kirkwood, 2012</i>	RCT, multizentral, offen, parallel	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem malignem Melanom in Stadien III oder IV, WHO Performance Status 0-2	Selumetinib (n=104) vs. Temozolomid (n=96)	Bewertung nach RECIST Kriterien nach 6, 12 und daraufhin alle 8 Wochen Behandlung mit Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression Daten Cut-off: 28.09.2007 für Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen Alle anderen Analysen, inklusive Zeit bis zum Tod am 20.06.2008	Multizentrisch: Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Schweiz, Großbritannien, USA 7/2006- 9/2007 (finale Daten für den primären Endpunkt)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum Tod, objektive Gesamtansprechrate und Ansprechdauer
<i>O'Day, 2011</i>	RCT, 2x blind und 2x offen	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem	Dacarbazin + Placebo (n=31)	Behandlungsdauer bis zu acht Zyklen	USA, Großbritannien und Deutschland	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		malignem Melanom in Stadium IV, ECOG Performance Status 0-1, mit einer Lebenserwartung >3 Monate	vs. Dacarbazin + Intetumumab (10 mg/kg) (n=32) vs. Intetumumab (10 mg/kg) (n=33) vs. Intetumumab (5 mg/kg) (n=31)	Das Überleben der Patienten wurde bis zu zwei Jahre lang verfolgt.		Überleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben, Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil
<i>Robert, 2011</i>	RCT, multinational, doppelblind	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom in Stadium III oder IV, ECOG Performance Status 0-1 und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	Ipilimumab + Dacarbazin (n=250) vs. Dacarbazin + Placebo (n=252)	Dauer: 54 Monate Follow up: 36,6 Monate Behandlung wurde in Wochen 1, 4, 7 und 10 verabreicht, danach wurde Dacarbazin allein alle drei Wochen bis Woche 22 verabreicht (Induktionsphase), Patienten ohne unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisanpassung erforderten, waren für die Erhaltungsphase geeignet: Ipilimumab oder Placebo alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, Auftreten toxischer Effekte oder Studienende	8/2006 - 1/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, beste Gesamtansprechrate, Krankheitskontrolle, Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer, Sicherheit
<i>Bedikian, 2011</i>	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom, ECOG Performance Status 0-2, Lebenserwartung von mindestens drei Monaten	Docosahexaensäure-Paclitaxel (n=194) vs. Dacarbazin (n=199)	Behandlung wurde solange fortgeführt bis zur Tumorprogression, untragbarer Toxizität, Verweigerung des Patienten oder Entscheidung des behandelnden Arztes die Behandlung zu beenden	56 Zentren in USA und Australien 12/2002-10/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, objektives Tumoransprechen, Ansprechdauer, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Dauer bis zum Therapieversagen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<i>Patel, 2011</i>	RCT, offen	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom in Stadium IV, WHO/ECOG Performance Status 0-1	Temolozomid (n=429) vs. Dacarbazin (n=430)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression, unakzeptabler Toxizität, Verweigerung des Patienten oder Entscheidung des behandelnden Arztes die Behandlung zu beenden	Europäische Union, Schweiz, USA; Südafrika, Südamerika 10/2004- 5/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Toxizität, objektive Tumor- und Gesamtansprechrate
<i>Kefford, 2010</i>	RCT, doppelblind	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch nachgewiesenem malignem Melanom im Stadium Stadien IV gemessen nach RECIST Standards, ECOG Performance Status 0-2 und einer Lebenserwartung >12 Wochen	Dacarbazin + Placebo (n=40) vs. Dacarbazin + Bosentan (n=40)	Behandlung bis zur Tumorprogression	11 Zentren in Australien 9/2005-2/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Tumorprogression <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Toxizität
<i>Weber, 2009</i>	RCT, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom im Stadium Stadien III oder IV gemessen nach RECIST Standard	PF-3512676 (niedrige Dosierung) (n=46) vs. PF-3512676 (hohe Dosierung) (n=46) vs. PF-3512676 (hohe Dosierung) + Dacarbazin (n=45) vs. Dacarbazin (n=39)		Nord-Amerika, Europa	<u>Primärer Endpunkt:</u> objektive Ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben
<i>McDermott, 2008</i>	RTC, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom im Stadium III oder IV, ECOG Performance Status 0-1 und einer Lebenserwartung >12 Wochen	Dacarbazin + Placebo (n=50) vs. Dacarbazin + Sorafenib (n=51)	Behandlung bis zur unakzeptablen Toxizität, Tumorprogression oder Tod Dacarbazin: maximal 16 Zyklen	17 Zentren in den USA 4/2005-10/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Zeit bis zur Tumorprogression, objektive Ansprechrate, PFS-Raten nach sechs und neun Monaten, Ansprechdauer, Veränderung des ECOG

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Performance Status
Middleton 2007	RCT, offen multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom im Stadium IV, einer Lebenserwartung ≥3 Monate	Dacarbazin (n=122) vs. Histamin-Dihydrochlorid/ Interleukin-2/ Interferon-α2b (n=119)	Für Patienten mit Histamin-Dihydrochlorid/ Interleukin-2/ Interferon-α2b wurde eine Dauer von 12 Monaten erwartet, außer bei Krankheitsprogression oder unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten Follow-up: 06/2002	Australien, Kanada, Deutschland, Israel, Schweden, Großbritannien 02/1998-10/2000	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Ansprechdauer
Schadendorf, 2006	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom, mindestens eine messbare Läsion nach RECIST Standard, und einer Lebenserwartung >3 Monaten	Dacarbazin (n=55) vs. Impfung mit dendritischen Zellen (n=53)		6 Zentren 05/2000-07/2003	<u>Primärer Endpunkt:</u> objektives Ansprechen, <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Toxizität
Bedeikian, 2006	RCT	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom im Stadium III oder IV und ECOG Performance Status 0-2	Dacarbazin (n=386) vs. Tacrolimus + Dacarbazin (n=385)	Falls es keine Tumorprogression gab, wurde die Behandlung alle drei Wochen für acht Zyklen wiederholt 24 Monate Follow-up	07/2000-02/2003	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, gesamt- und zwischenzeitliche Tumorsprache, Ansprechdauer
Kaufmann, 2005	RCT, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom im Stadium IV	Temozolomid (n=146) vs. Temozolomid + Interferon-α (n=148)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression	Deutschland, Schweiz 10/1998-12/2001	<u>Primäre Endpunkte:</u> Tumorsprechen, Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Toxizität, Progressionsfreies Überleben, Identifikation von Prognose relevanten Faktoren
Bafaloukos, 2005	RCT	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom	Temozolomid (n=66) vs. Temozolomid + Cisplatin (n=66)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität	09/1999- 04/2002	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumorsprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum Tumoran-

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						sprechen, Gesamtüberleben, Toxizität
<i>Avril, 2004</i>	RCT	Erwachsene (≥18 und <75 Jahre) mit histologisch bestätigtem nicht malignem Melanom und einer Lebenserwartung >3 Monaten	Fotemustin (n=112) vs. Dacarbazin (n=117)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität	19 Zentren in 7 europäischen Ländern 02/1998-10/2000	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tumoransprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechdauer, Dauer bis zur Entwicklung von Hirnmetastasen, Zeitraum bis zur Tumorprogression, Gesamtüberleben
<i>Danson, 2003</i>	RCT	Erwachsene (≥18 und <75 Jahre) mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem metastasiertem Melanom	Temozolomid (n=59) vs. Temozolomid + Interferon α2b (n=62) vs. Temozolomid + Thalidomid (n=60)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität	06/1998-07/2001	<u>Primäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen, Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Sicherheit, Verträglichkeit
<i>Young, 2001</i>	RCT, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom und messbaren Läsionen, einem ECOG Performance 0-2 sowie einer Lebenserwartung >12 Wochen	Dacarbazin (n=31) vs. Dacarbazin + Interferon α (n=30)	Dacarbazin alle für sechs Monate oder bis zur Krankheitsprogression Interferon α: für maximal sechs Monate	5 Zentren 04/1995-04/1998	<u>Primärer Endpunkt:</u> Tod <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechen, Toxizität und Lebensqualität
<i>Chiarion, 2001</i>	RCT	Erwachsene (≥18 und <75 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom und einer Lebenserwartung >3 Monaten	Dacarbazin + Carmustin + Cisplatin + Tamoxifen (n=41) vs. Dacarbazin (n=19)	maximal 12 Zyklen	12/1991-05/1997	<u>Endpunkte:</u> Toxizität, Tumoransprechen, Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
<i>Chapman, 1999</i>	RCT, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom, im Stadium III oder IV	Dacarbazin + Cisplatin + Carmustin + Tamoxifen (n=119) vs. Dacarbazin (n=121)	Behandlung wurde fortgesetzt solange die Krankheit stabil war	USA 11/1991-12/1997	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen, Toxizität,
<i>Falkson, 1998</i>	RCT	Patienten (≥16 Jahre) mit histologisch nachgewiesener	Dacarbazin (n=69) vs.	Patienten mit Interferon-Behandlung erhielten	-	<u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben,

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		nem metastasiertem Melanom	Dacarbazin + Interferon (n=68) vs. Dacarbazin + Tamoxifen (n=66) vs. Dacarbazin + Interferon + Tamoxifen (n=68)	mind. 8-11 Wochen Behandlung außer bei schwerer Toxizität oder Komplikationen		Tumoransprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Toxizität
<i>Bajetta, 1994</i>	RCT, multizentrisch	Erwachsene (≥18 und <70 Jahre) mit histologisch bestätigtem malignem Melanom, ECOG Performance 0-2, und einer Lebenserwartung >3 Monaten	Dacarbazin (n=82) vs. Dacarbazin + rekombinantes Interferon α2a 9mIU (n=76) vs. Dacarbazin + rekombinantes Interferon 3mIU (n=84)	Dauer der Chemotherapie maximal acht Zyklen, Dauer der Interferon-Behandlung bis zur Krankheitsprogression	Italien 07/1988- 05/1992	<u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Tumoransprechen, Toxizität, Progressionsfreies Überleben
<i>Falkson, 1991</i>	RCT	Erwachsene (≥21 und <79 Jahre) mit histologisch bestätigtem metastasiertem malignem Melanom	Dacarbazin (n=31) vs. Dacarbazin + Interferon α2b (n=30)	Behandlung bis zur Krankheitsprogression	-	<u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Tumoransprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Toxizität
Chauvergne, 1982	RCT	Erwachsene (≥18 Jahre) mit malignem Melanom,	Dacarbazin (n=28) vs. Dacarbazin + Detorubicin (n=24)		Frankreich 09/1978 - 10/1981	<u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Toxizität, Tumoransprache
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, WHO: World Health Organization, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors						

Tabelle A2: Charakterisierung der Interventionen

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Ribas, 2013	15 mg/kg Tremelimumab intravenös alle 90 Tage	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 alle 21 Tage (Zykluslänge drei Wochen) oder 200 mg/m ² Temozolomid oral an den Tagen 1-5 alle 28 Tage (Zykluslänge vier Wochen)			
Daponte, 2013	100 mg/m ² Fostemustin intravenös an Tag 1 + 900 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 2 alle 21 Tage (Zykluslänge drei Wochen)	100 mg/m ² Fostemustin intravenös an Tag 1 + 900 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 2 alle 21 Tage (Zykluslänge drei Wochen) + 5 MUI Interferon-α2b 3x wöchentlich	900 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 alle 21 Tage (Zykluslänge drei Wochen)	900 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 alle 21 Tage (Zykluslänge drei Wochen) + 5 MUI Interferon-α2b 3x wöchentlich	
Kirkwood, 2012	100 mg Selumetinib 2x täglich oral in einem 28 Tage-Zyklus	200 mg/m ² /Tag Temozolomid oral für fünf Tage gefolgt von 23 Tagen ohne Therapie			
O'Day, 2011	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös + Placebo Infusion 1x alle drei Wochen	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös + 10 mg/kg Intetumumab intravenös 1x alle drei Wochen	Intetumumab 10 mg/kg intravenös 1x alle drei Wochen	Intetumumab 5 mg/kg intravenös 1x alle drei Wochen	
Robert, 2011	10 mg/kg Ipilimumab intravenös + 850 mg/m ² Dacarbazin intravenös	850 mg/m ² Dacarbazin intravenös + Placebo-Infusion			Induktionsphase bis Woche 22, anschließend Erhaltungsphase bis Krankheitsprogression oder Studienende
Bedikian, 2011	900 mg/m ² Docosahexaensäure-Paclitaxel intravenös an Tag 1 alle drei Wochen	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 alle drei Wochen			
Patel, 2011	150 mg/m ² / Tag Temozolomid oral für sieben aufeinander folgende Tage alle zwei Wochen (Zykluslänge sechs Wochen)	1.000 mg/m ² / Tag Dacarbazin intravenös an Tag 1 alle drei Wochen (Zykluslänge drei Wochen)			
Kefford, 2010	1.000 mg/m ² Dacarbazin alle drei Wochen +	1.000 mg/m ² Dacarbazin alle drei Wochen +			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	Placebo	500 mg Bosentan 2x täglich oral			
Weber, 2009	10 mg PF-3512676 als 2x 5 mg subkutane Injektion in allen drei Wochen eines drei Wochen Zyklus	40 mg PF-3512676 als 4x 10 mg subkutane Injektion in allen drei Wochen eines drei Wochen Zyklus	40 mg PF-3512676 als 4x 10 mg subkutane Injektion in allen drei Wochen eines 3-Wochen Zyklus + 850 mg/m ² Dacarbazin in Woche 1 eines drei Wochen Zyklus	850 mg/m ² Dacarbazin in Woche 1 eines drei Wochen Zyklus	Patienten in den Armen mit 40 mg PF-3512676 erhielten in den ersten zwei Wochen nur 20 mg PF-3512676 als 2x 10 mg subkutane Injektion
McDermott, 2008	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus + Placebo	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus + 400 mg (2x200 mg) Sorafenib oral 2x täglich von Tag 1 bis 21			
Middleton, 2007	850 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 eines drei Wochen Zyklus	1 mg Histamin-Dihydrochlorid 2x täglich als subkutane Injektion an Tag 1 bis 5 jeder Woche eines vier Wochen Zyklus + 2,4 MIU/m ² Interleukin-2 2x täglich subkutan an Tag 1-5 der Wochen 1 und 2 des Zyklus + 3 MIU Interferon subkutan täglich an den Tagen 1 bis 7 jeder Woche des Zyklus			Vor dem ersten Zyklus wurde für 5 bis 7 Tage eine Start-Dosis Interferon gegeben
Schadendorf, 2006	850 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 eines vier Wochen Zyklus	Impfung mit dendritischen Zellen subkutan alle zwei Wochen während der ersten fünf Impfungen, anschließend alle vier Wochen			
Bedekian, 2006	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös + 7 mg/kg/Tag Oblimersen intravenös			
Kaufmann, 2005	200 mg/m ² Temozolomid oral an fünf aufeinander folgenden Tagen alle 28 Tage	200 mg/m ² Temozolomid oral an fünf aufeinander folgenden Tagen alle 28 Tage + 5,0 MU/m ² Interferon-α subkutan			

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Bafaloukos, 2005	200 mg/m ² Temozolomid oral an fünf aufeinander folgenden Tagen eines 28 Tage Zyklus	200 mg/m ² Temozolomid oral an fünf aufeinander folgenden Tagen + 75 mg/m ² Cisplatin intravenös an Tag 1 des 28 Tage Zyklus			
Avril, 2004	100 mg/m ² Fotemustin intravenös	250 mg/m ² Dacarbazin intravenös an fünf aufeinander folgenden Tagen eines vier Wochen Zyklus			Induktionsphase mit wöchentlichen Infusionen von Fotemustin, anschließend Erhaltungsphase mit Infusionen von Fotemustin alle drei Wochen
Danson, 2003	200 mg/m ² Temozolomid oral, fünf Dosierungen in einem Abstand von acht Stunden (Zyklus 28 Tage)	200 mg/m ² Temozolomid oral täglich für fünf Tage + 5 mlU Interferon α2b subkutan (montags, mittwochs, freitags) (Zyklus 28 Tage)	150 mg/m ² Temozolomid oral täglich für fünf Tage + 100 mg/m ² Thalidomid oral täglich für 28 Tage (Zyklus 28 Tage)		
Young, 2001	950 mg/m ² Dacarbazin intravenös alle vier Wochen	950 mg/m ² Dacarbazin intravenös alle vier Wochen + 4,5 mu Interferon subkutan als abdominale Injektion			
Chiarion, 2001	220 mg/m ² Dacarbazin an Tag 1 bis 3 + 150 mg/m ² Carmustin an Tag 1 + 25 mg/m ² Cisplatin an Tag 1 bis 3 jeweils intravenös + 160 mg Tamoxifen oral täglich für sieben Tage vor der Chemotherapie (Zyklus 28 Tage)	1.200 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus			
Chapman, 1999	220 mg/m ² Dacarbazin an Tag 1 bis 3 + 150 mg/m ² Carmustin an Tag 1 + 25 mg/m ² Cisplatin an Tag 1 bis 3 jeweils intravenös + 10 mg Tamoxifen oral 2x täglich sieben Tage vor der Chemotherapie (Zyklus drei Wochen)	1.000 mg/m ² Dacarbazin intravenös alle drei Wochen			
Falkson, 1998	200 mg/m ²	200 mg/m ²	200 mg/m ²	200 mg/m ²	Die Interferon enthal-

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<Gruppe 4>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Dacarbazin intravenös täglich an den Tagen 1 bis 5 eines 28 Wochen Zyklus	Dacarbazin intravenös täglich an den Tagen 1 bis 5 startend an Tag 22 des Zyklus + 10 Mio U/m ² Interferon intravenös 3x wöchentlich (Zyklus 28 Tage)	Dacarbazin intravenös täglich an den Tagen 1 bis 5 eines 28 Wochen Zyklus + 20 mg Tamoxifen oral täglich	Dacarbazin intravenös täglich an den Tagen 1 bis 5 eines 28 Wochen Zyklus + 20 mg Tamoxifen oral täglich + 10 Mio U/m ² Interferon intravenös 3x wöchentlich	tenden Arme starten für drei Wochen mit 15 Mio U/m ² Interferon an den Tagen 1 bis 5
<i>Bajetta, 1994</i>	800 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 und 21	800 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 und 21 + 3 mIU an Tag 1 bis 3, 6 mIU an Tag 4 bis 6, 9 mIU anschließend täglich rekombinantes Interferon α2a als intramuskuläre Injektion	800 mg/m ² Dacarbazin intravenös an Tag 1 und 21 + 3 mIU rekombinantes Interferon α2a täglich als intramuskuläre Injektion		Nach sechs Monaten wurde Interferon nur noch in einer Dosis von 3 mIU verabreicht.
<i>Falkson, 1991</i>	200 mg/m ² Dacarbazin intravenös an fünf Tagen (Zyklus 28 Tage)	200 mg/m ² Dacarbazin intravenös an fünf Tagen (Zyklus 28 Tage) + 10 mU/m ² Interferon α2b intravenös 3x wöchentlich			Die Dacarbazin-Behandlung im Kombinationsarm startet in der vierten Woche. Die Interferon-Behandlung startet mit 15 mU/m ² für fünf Tage / Woche für drei Wochen
<i>Chauvergne, 1982</i>	250 mg/m ² Dacarbazin an vier Tagen (Zyklus drei Wochen)	250 mg/m ² Dacarbazin an vier Tagen + 120 mg/m ² Detorubicin			

abelle A3: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter in Jahre (MW)	Geschlecht w /m (%)	ECOG PS			
				0 N (%)	1 N (%)	2 N (%)	k.A. N (%)
<i>Ribas, 2013</i>							
Tremilimumab	328	57	42/58	222 (68)	101 (31)	-	-
Chemotherapie	327	56	44/56	227 (69)	90 (28)	-	-
<i>Daponte, 2013</i>							
FM + DTIC	64	54	44/66	45 (70)	16 (25)	2 (3)	1 (2)
FM + DTIC + IFN	68	50	49/51	52 (76)	12 (18)	4 (6)	0 (0)
DTIC	70	59	40/60	55 (79)	14 (20)	1 (1)	0 (0)
DTIC + IFN	58	56	44/66	41 (71)	15 (26)	1 (2)	1 (2)
<i>Kirkwood, 2012</i>							
Selumetinib	104	57,1	47/53	67 (64,4) ^a	34 (32,7) ^a	1 (1,0) ^a	2 (1,9) ^a
TMZ	96	57,0	32/68	71 (74,0) ^a	23 (24,0) ^a	2 (2,1) ^a	0 (0) ^a
<i>O'Day, 2011</i>							
DTIC	32	64	44/56	24 (75)	7 (22)	1 (3)	-
DTIC + Intetumumab	32	60	44/56	20 (63)	11 (34)	1 (3)	-
Intetumumab (10 mg)	33	61	21/79	18 (55)	14 (42)	1 (3)	-
Intetumumab (5 mg)	32	69	25/75	20 (63)	11 (34)	1 (3)	-
<i>Robert, 2011</i>							
Ipilimumab + DTIC	250	57,5	39/61	177 (71)	73 (29)	-	-
DTIC	252	56,4	41/59	179 (71)	73 (29)	-	-
<i>Bedikian, 2011</i>							
DHA-Paclitaxel	194	59,4	37/63	101 (52)	83 (43)	10 (5)	-
DTIC	199	61,0	33/67	100 (50)	87 (44)	11 (6)	-
<i>Patel, 2011</i>							
TMZ	429	<65=64% ^c ; ≥65=36% ^c	42/58	302 (70) ^b	127 (30) ^b	-	-
DTIC	430	<65=61% ^c ; ≥65=39% ^c	59/41	294 (68) ^b	136 (32) ^b	-	-
<i>Kefford, 2010</i>							
DTIC	40	58,0	45/55	29 (73)	7 (17)	4 (10)	-
DTIC + Bosentan	40	62,1	30/70	27 (68)	11 (27)	2 (5)	-
<i>Weber, 2009</i>							
PF-3512676 (10 mg)	46	55	41/59	-	-	-	-
PF-3512676 (40 mg)	46	59	39/61	-	-	-	-
PF-3512676 + DTIC	45	60	40/60	-	-	-	-
DTIC	39	65	28/72	-	-	-	-
<i>McDermott, 2008</i>							
DTIC	50	60	34/66	31 (62)	19 (38)	-	-
DTIC + Sorafenib	51	55	25/75	31 (61)	20 (39)	-	-
<i>Middleton, 2007</i>							
DTIC	122	53	37/63	75 (62) ^a	46 (38) ^a	1 (1) ^a	-
HDC/IL-2/IFN	119	52	38/62	71 (60) ^a	48 (40) ^a	0 (0) ^a	-
<i>Schadendorf, 2006</i>							
DTIC	55	58	33/77	-	-	-	-
DC-Impfung	53	59	41,5/48,5	-	-	-	-
<i>Bedekian, 2006</i>							
DTIC	385	60	34,3/65,7	353 (92) ^d		29 (8)	-
DTIC + Oblimersen	386	59	38,9/61,1	356 (92) ^d		26 (7)	-
<i>Kaufmann, 2005</i>							
TMZ	146	56	36/64	-	-	-	-
TMZ + IFN	148	54,5	40,6/59,4	-	-	-	-
<i>Bafaloukos, 2005</i>							
TMZ	62	64	55/45	36 (58) ^a	25 (40) ^a	1 (2) ^a	-
TMZ + CDDP	66	53	51/49	37 (57) ^a	24 (37) ^a	2 (6) ^a	-
<i>Avril, 2004</i>							
FM	112	56,5	38,4/61,1	72 (64) ^a	38 (34) ^a	2 (2) ^a	0 (0) ^a
DTIC	117	55,0	64,1/35,9	80 (68) ^a	33 (28) ^a	3 (3) ^a	1 (1) ^a
<i>Danson, 2003</i>							
TMZ	59	55	37/63	-	-	-	-
TMZ + IFN	62	58	40/60	-	-	-	-
TMZ + Thalidomid	60	59	50/50	-	-	-	-
<i>Young, 2001</i>							
DTIC	31	57	61/39	11 (35)	17 (55)	3 (10)	-

Studie Gruppe	N	Alter in Jahre (MW)	Geschlecht w /m (%)	ECOG PS			
				0 N (%)	1 N (%)	2 N (%)	k.A. N (%)
DTIC + IFN	30	57	37/63	9 (30)	12 (40)	9 (30)	-
<i>Chiarion, 2001</i>							
DBDT	41	58	53/47	-	-	-	-
DTIC	19	52	60/40	-	-	-	-
<i>Chapman, 1999</i>							
DBDT	119	52	35/65	-	-	-	-
DTIC	121	55	33/67	-	-	-	-
<i>Falkson, 1998</i>							
DTIC	69	54,7	38/62	48 (79)	21 (30)	0 (0)	-
DTIC + IFN	68	56,4	38/62	42 (62)	26 (38)	4 (6)	-
DTIC + TMX	66	53,8	38/62	41 (62)	19 (29)	5(8)	-
DTIC + IFN + TMX	68	52,5	36/64	32 (47)	34 (50)	2 (3)	-
<i>Bajetta, 1994</i>							
DTIC	82	54	48/52	49 (60)	28 (34)	5 (6)	-
DTIC + rIFN 9 mIU	76	51	41/59	51 (67)	22 (29)	3 (4)	-
DTIC + rIFN 3 mIU	84	54	49/51	43 (51)	33 (39)	8 (10)	-
<i>Falkson, 1991</i>							
DTIC	31	58	26/74	28 (90)	3 (10)	-	-
DTIC + IFN	30	49	40/60	26 (87)	4 (13)	-	-
<i>Chauvergne, 1982</i>							
DTIC	28	52	32/68	-	-	-	-
Detorubicin	24	50	54/46	-	-	-	-

^a WHO Performance Status

^b WHO ECOG Performance Status

^c keine Angaben des Mittelwertes

^d ECOG 0-1

MW: Mittelwert, ECOG PS: Eastern Cooperation Oncology Group Performance Status, k.A.: keine Angaben, DTIC: Dacarbazin, FM: Fotemustin, TMZ: Temozolomid, IFN: Interferon, rIFN: rekombinantes Interferon, IL-2: Interleukin-2; HDC: Histamin-Dihydrochlorid, TMX: Tamoxifen, DBDT: Dacarbazin + Carmustin + Cisplatin + Tamoxifen, CDDP: Cisplatin, DC: dentritische Zellen

5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	03 Januar 2014
Stellungnahme zu	Vemurafenib (Zelboraf®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.2.2012 werden vom pU mit dem Dossier vom 2.9.2013 folgende neue Erkenntnisse vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 (für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen)- Subgruppenanalysen zum BRAF-V600-Mutationsstatus der Studie BRIM3- Historischer Vergleich von Vemurafenib zu Dacarbazin <p>Vom IQWiG werden die zusätzlichen Ergebnisse zu den weiteren Datenschnitten (4. Datenschnitt vom 01.02.2012 und 5. Datenschnitt vom 20.12.2012) und die neuen Subgruppenanalysen „in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet“.</p> <p>Der historische Vergleich ist laut IQWiG „zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet“.</p> <p>Das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. definiert beispielsweise Evidenzbasierte Medizin als den Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten¹. Laut dem Deutschen Cochrane Zentrum ist Evidenzbasierte Medizin (EbM) „<i>der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der best-</i></p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.⁴² Aus diesen Definitionen lässt sich ableiten, dass vorhanden Evidenz gewürdigt und interpretiert werden muss.</p> <p>Die Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V sieht ebenfalls vor, bestverfügbare Evidenz heranzuziehen.</p> <p>Aus Sicht von GSK entspricht das Vorgehen des IQWiG nicht den Prinzipien und internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, da vorhandene Evidenz nicht berücksichtigt wird. Beispielsweise werden hinsichtlich der Nebenwirkungen durch dieses Vorgehen die Langzeitverträglichkeit bzw. potenzielle Spätschäden einer Therapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Es wäre somit zu fordern, dass die vorgelegte Evidenz unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit und des Verzerrungspotenzials in die Bewertung einbezogen wird.</p> <p>Die Behandlung von Tumorpatienten mit mehr als einer Therapielinie ist nicht nur Ursache einer Verzerrung von Studienergebnissen, sondern geschieht zum Nutzen der Patienten und ist damit eine grundlegende Tatsache einer modernen Tumorthherapie. Es stellt sich die Frage, ob die Ausblendung dieser Tatsache nicht zu einer Verzerrung der Nutzenbewertung selbst führt.</p>	<p>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, zweiarmige, offene Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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 therapie relevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.</p> <p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</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</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Deutsches Netzwerk für EbM. Definitionen. Zuletzt geändert am: 30-12-2011. Eingesehen am: 3-1-2014.
- (2) Das Deutsche Cochrane Zentrum. Evidenzbasierte Medizin. Zuletzt geändert am: 21-8-2013. Eingesehen am: 3-1-2014

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA

Datum	03 Januar 2014
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>Einordnung</p> <p>Der IQWiG-Bericht Nr. 199 (A13-34) bewertet nach Fristablauf der einjährigen Befristung des G-BA Beschlusses vom 06.09.2012 das von der Roche Pharma AG erneut vorgelegte Dossier zu Vemurafenib (Zelboraf®).</p> <p>Vemurafenib ist seit Februar 2012 in Deutschland zugelassen „<i>als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1)</i>“. (1)</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) – als pharmazeutischer Unternehmer des immunonkologischen Wirkstoffes Ipilimumab (IQWiG-Bericht Nr. 130, und aktuell in erneuter Zusatznutzenbewertung), der in Deutschland indiziert ist „<i>zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen</i>“ (2), also eines „vergleichbare[n] Arzneimittel“ gemäß § 130b Abs. 9 SGB V bzw. § 3 Abs. 4 der Rahmenvereinbarung mit sich teilweise überschneidenden Indikationsgebieten – nimmt hiermit zum Bericht Nr. 199 des IQWiG Stellung.</p> <p>Während Ipilimumab in Deutschland für alle Patienten im Indikationsgebiet zugelassen ist, hat Vemurafenib eine Zulassung für Patienten mit einer BRAF-V600 Mutation.</p> <p>Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Tumor über die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort bekämpft (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 der Dossiers zu Ipilimumab). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis erfolgt vor Behandlungsbeginn keine Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit, weder in untersuchten Subgruppen noch durch weitere Biomarker wie die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAFV600E (3, 4) d.h. alle Patienten im Indikationsgebiet haben nach</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derzeitigem Wissen eine Chance auf einen langfristigen Therapieerfolg mit Ipilimumab.</p> <p>Der Wirkmechanismus von Ipilimumab unterscheidet sich damit deutlich von dem 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 AG) 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>Die aktuelle S3-Leitlinie reflektiert die unterschiedlichen Wirkmechanismen im empfohlenen Behandlungsalgorithmus (5).</p> <p>Diese Stellungnahme folgt chronologisch dem IQWiG-Bericht; Verweise auf die IQWiG-Berichte, Tragende Gründe des G-BA und Dossiers zu Ipilimumab bzw. Vemurafenib werden nicht im Literaturverzeichnis ausgewiesen und nicht im Anhang beigefügt.</p>	

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.</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.1	<p>Stellungnahme zum Verzicht auf die erneute Einbindung eines medizinisch-fachlichen Beraters</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG gibt an, für die medizinisch-fachliche Beratung auf die Informationen zurückgegriffen zu haben, die es im Rahmen der ersten Bewertung von Vemurafenib erhalten hat (vormals: Prof. Dr. med. Thomas Tüting, s. IQWiG-Bericht A12-08).</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms hat sich seit der im August 2011 eingeholten Beratung maßgeblich verändert und befindet sich weiterhin im Umbruch. Im Indikationsgebiet existierten vormals keine Behandlungsoptionen, für die ein Nachweis auf Verlängerung des Gesamtüberlebens vorliegt. Inzwischen stehen drei Substanzen (Dabrafenib, Ipilimumab und Vemurafenib) zur Verfügung, die zum Teil bereits eine Nutzenbewertung durch den G-BA erhalten haben und allesamt Eingang in die aktualisierten S3-Leitlinien gefunden haben (5).</p> <p>Die erneute Einbindung medizinisch-fachlicher Beratung zu den definierten Themen - insbesondere aber zu den vom IQWiG explizit benannten Aspekten "Patienten im deutschen Versorgungsalltag" sowie "Stand der medizinischen Praxis" - wäre unseres Erachtens angezeigt gewesen.</p> <p>Grundsätzlich schließen wir uns der Forderung des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) an, dass im Sinne der Transparenz,</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>Fragen an und Antworten des Beraters veröffentlicht werden sollten, so dass hierzu Stellung genommen werden kann, sowie ferner mehrere Sachverständige (unter Berücksichtigung der medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen) beteiligt werden sollten, um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrten Einzelmeinungen aufzubauen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA die medizinisch-fachliche Expertise in der mündlichen Anhörung zu nutzen, um den aktuellen Stand der medizinischen Praxis und die aktuelle Versorgungswirklichkeit einer Therapie reflektieren zu können, die sich derzeit im drastischen Umbruch befindet.</p>	<p>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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgebrachten 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 Absatz 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 in der Nutzenbewertung von Vemurafenib nicht abgestellt.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen 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>

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. 4 und S. 6	<p>Stellungnahme zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG folgt der vom G-BA im August 2011 definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Dacarbazin (DTIC). Die Informationen zur ZVT sind vom G-BA mit Stand Oktober 2013 teilweise aktualisiert worden (6).</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Leider konnte und kann die Entscheidung des G-BA zur ZVT aus den veröffentlichten Informationen nicht vollständig nachvollzogen werden, da die entsprechenden Schlussfolgerungen aus den Rechercheergebnissen nicht öffentlich geteilt werden.</p> <p>Der kritischen Diskussion von DTIC als ethisch angemessener Vergleich, die die Roche Pharma AG führt (s. Modul 3.1 des aktuellen und alten Dossiers), schließen wir uns in allen Punkten an.</p> <p>Unseres Erachtens ist unter Anwendung der Kriterien zur Bestimmung der ZVT zum derzeitigen Zeitpunkt Ipilimumab als ZVT zu diskutieren. Sowohl mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wie auch durch den mit Beschluss vom 2. August 2012 bereits durch den G-BA festgestellten patientenrelevanten Zusatznutzen erfüllt Ipilimumab zwei Kriterien, die für DTIC nicht bzw. nicht mehr zutreffen.</p> <p>Ferner weisen wir auf folgende Unstimmigkeiten in den Informationen des G-BA zur ZVT hin (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. 2: Die unter „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ gelisteten Interferone sollten nicht aufgeführt sein, da sie 	

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>nicht im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms sondern für die Adjuvanttherapie zugelassen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. 4: Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ ist im Oktober 2012 erfolgt und wurde nicht aktualisiert. Dies entspricht unseres Erachtens nicht den Anforderungen, die der G-BA an die Nutzendossiers nach § 35a SGB V stellt, da – wie im konkreten Fall gegeben – in der Jahresfrist relevante Änderungen der Evidenzbasis vorliegen können, hier zentral: die aktualisierten S3-Leitlinien (5). <p>-</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Im Sinne der Transparenz regen wir an, dass der G-BA grundsätzlich auch die Herleitung der ZVT offenlegt und der Entscheidungsprozess so zum Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens werden kann.</p> <p>Wir bitten im konkreten Fall ferner, dass der G-BA die Aktualisierung der ZVT in seinem Beschluss diskutiert, insbesondere vor dem Hintergrund, dass neue RCT mit DTIC als aktiven Komparator zur Beantwortung der offenen Fragen, die zur Befristung des Beschlusses vom 06.09.2012 geführt haben, u.E. aus ethischen Gründen nicht mehr durchführbar sind.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassen 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.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib</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>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.</p> <p>3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungs-fähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B).</p> <p>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, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten</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.</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)
		kontrollierten Studien bisher eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Die Therapie ist palliativ. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.
S.4/.7 S. 6/11	<p>Anmerkungen zur Zusatznutzenbewertung nach einjähriger Befristung und Berücksichtigung neuer Evidenz</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG prüft nach eigener Aussage, „inwieweit mit dem vorliegenden Dossier neue Daten und Erkenntnisse vorgelegt wurden, und welche Auswirkungen diese auf die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib vom 13.06.2012 haben“.</p> <p>Das IQWiG kommt dabei zu dem Schluss, dass „der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 keine neuen verwertbaren Daten vor[legt]“ und somit „die vorgelegten Daten [...] keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012“ haben.</p> <p>Das IQWiG bestätigt daher den 2012 abgeleiteten Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vemurafenib im Vergleich zu DTIC.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Die Bestätigung des „beträchtlichen Zusatznutzens“ durch das IQWiG</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.</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>spiegelt den patientenrelevanten Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber DTIC wider.</p> <p>Diese Bewertung beruht jedoch ausschließlich auf den bereits in der ersten Nutzenbewertung von Vemurafenib vorgelegten Daten.</p> <p>Die vom G-BA im Rahmen der Befristung des Beschlusses geforderten und vom pU vorgelegten Daten aus dem Zulassungsprozess wurden hingegen vom IQWiG "nicht weiter betrachtet".</p> <p>Als Begründung für die Nicht-Berücksichtigung führt das IQWiG das Verzerrungspotential an, das aus der Möglichkeit eines Crossovers in der Studie resultiert. Das Verzerrungspotential, das aus dem Crossover von Patienten aus dem DTIC-Arm in den Vemurafenib-Arm resultiert, wurde bereits vom G-BA im Beschluss vom 06.09.2012 zu Vemurafenib thematisiert. Vor dem Hintergrund, dass der erste Datenschnitt zwar das geringste Verzerrungspotential, dafür aber nur eine kurze Beobachtungszeit aufweist, zog der G-BA die weiteren Datenschnitte heran, um gesicherte Aussagen zu erhalten. Der Einfluss des Crossovers von DTIC auf Vemurafenib wurde hierbei als konservativ eingeschätzt, weil es eher zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Vemurafenib führt. Als weitere zu erwartende Evidenz führt der G-BA (so zumindest durch öffentliche Dokumente für uns nachvollziehbar) die seitens der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) auferlegten aktualisierten Datenschnitte an, die nunmehr vorliegen.</p> <p>Dass Daten, die von der EMA - unter Abwägung des Wunsches nach Evidenz mit ethischen Fragestellungen - verlangt und vom pharmazeutischen Unternehmer erhoben wurden, nach den Anforderungen des IQWiG nicht einmal als betrachtungswürdig eingeschätzt werden, stimmt nachdenklich.</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.</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>Der Wunsch, den Effekt eines neuen Arzneimittels auf das Gesamtüberleben möglichst unverzerrt zu erheben, kann dadurch limitiert sein, dass es aus ethischen Gründen unabdingbar ist, Patienten nach einer Progression unter der Standard-(Chemo)therapie in den experimentellen Studienarm wechseln zu lassen - insbesondere, wenn das neue Arzneimittel deutliche Vorteile erwarten lässt. Der Effekt des neuen Arzneimittels tritt in Folge auch im Kontrollarm auf, sodass der messbare Vorteil geschmälert, nicht aber überschätzt wird. Für eine methodisch unverzerrte Messung des Gesamt-Überlebens wäre es also notwendig, Studienpatienten einen Therapiewechsel bei Tumorprogression zu verwehren. Dieses Vorgehen ist aus heutiger Sicht nicht mit den ethischen Grundsätzen für onkologische Studien vereinbar und würde weder von Ethikkommissionen noch von nationalen Zulassungsbehörden akzeptiert.</p> <p>Die Europäische Zulassungsbehörde erkennt diese Limitationen bei ebenfalls vorhandenem Wunsch nach bestmöglicher Evidenz und sagt hierzu:</p> <p><i>"While it is generally acknowledged that the aim of treatment is to improve quality of life and survival, restraints on the conduct of clinical trials may make these goals unattainable. It is thus recognised that investigators, patients and ethics committees may require, e.g. optional cross-over at time of tumour progression." (7)</i></p> <p>Aus den aktuellen Guidelines geht zudem hervor, dass die Europäische Zulassungsbehörde einen Crossover in den experimentellen Studienarm dann befürwortet, wenn bereits aus wissenschaftlicher und regulatorischer Sicht überzeugende Daten vorliegen. Dies ist im Falle von Vemurafenib eindeutig der Fall gewesen:</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><i>„One-way cross-over to the experimental arm after progression is likely to hamper any subsequent comparisons in terms of OS and other long-term secondary endpoints. Thus, this type of cross-over should generally be avoided in order to meet the objectives of the trial. If nevertheless it is considered necessary, there should be sufficient confidence that the available data in terms of PFS, OS, and any other important secondary endpoints will be convincing enough from a scientific and regulatory point of view to meet the objectives of the trial and to ensure that adequate conclusions can be drawn.” (8)</i></p> <p>Wenn die auf Basis einer nachvollziehbaren Güterabwägung der Zulassungsbehörde entstandenen Daten den Anforderungen des IQWiG so wenig genügen, dass sie nicht einmal betrachtet werden, deutet das auf ein Spannungsfeld zwischen behördlichen Anforderungen hin, das u.E. dringend einer Lösung bedarf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA, seine Spruchpraxis im Beschluss zu Vemurafenib dahingehend weiterzuentwickeln, dass ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang geschaffen wird für Situationen – insbesondere auch bei den Anforderungen an befristete Nutzenbeschlüsse bzw. bedingte Zulassungen - in denen ethische und / oder zulassungsrechtliche Erfordernisse mit den Anforderungen der Nutzenbewertung im Spannungsfeld befindlich sind.</p> <p>Der G-BA hat u.E. bereits die Möglichkeit, über die Kategorie „Ergebnissicherheit“ Aussagen zu bestehenden Unsicherheiten vornehmen zu kön-</p>	<p>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, zweiarmige, offene Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die</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>nen und hat diese in seinem Beschluss vom 06.09.2012 zu Vemurafenib bereits durch die Kategorie „Hinweis“ ausgedrückt. Diese Unsicherheiten zusätzlich mit einer weiteren Befristung auszudrücken scheint im vorliegenden Fall - unter Einbeziehung der fehlenden Möglichkeiten, Daten in der vom IQWiG geforderten Güte vorlegen zu können - nicht zweckmäßig. Wir bitten den G-BA auch diesen Aspekt in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	<p>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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informa-</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>tionen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.</p> <p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (ins-</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>besondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</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.</p> <p>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</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>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.</p> <p>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.</p>
S.16 und S.19	<p>Berücksichtigung der Evidenz aus historischen Vergleichen</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten Evidenz aus historischen Vergleichen schlussfolgert das IQWiG, dass „<i>der Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet</i>“ (S. 16) sei und stellt fest: „<i>Das Ergebnis dieser Analysen ist zwar interessant, es kann aber letztlich nichts Neues zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin beitragen, da für Vemurafenib keine neuen über die Ergebnisse der Studie BRIM3 hinausgehenden Daten präsentiert werden</i>“ (S. 19).</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Wir halten das gewählte Vorgehen des historischen Vergleichs im konkreten Fall (in dem keine neue RCT durchgeführt werden kann, die Vemurafenib mit DTIC vergleicht) für zulässig und geeignet, um der vom G-BA in den Tragenden Gründen definierten Unsicherheit, die zur Befris-</p>	

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>tung geführt hat, zu begegnen.</p> <p>Durch den vorgelegten historischen Vergleich erhöht sich die Sicherheit der Evidenzbasis für die ZVT DTIC. Von dieser verbesserten Evidenzlage profitiert schließlich auch der Vergleich von Vemurafenib gegenüber der ZVT, da der Zusatznutzen von Vemurafenib gegen eine höher gesicherte Evidenz der ZVT dargestellt werden kann. Das ist insbesondere wichtig bei einer ZVT, die ihrerseits keine geeignete Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt hat, aber explizit einer ZVT wie z.B. Best Supportive Care vorgezogen wurde.</p> <p>Insbesondere bei einem dramatischen Effekt des neuen Arzneimittels, wie vom IQWiG im Methodenpapier 4.1 in Kapitel 3.2.2 dargelegt, kann auch Evidenz geringerer Güte Erkenntnisse zum Zusatznutzen liefern. Dieser liegt hier unbestreitbar vor, so dass auch aus diesem Aspekt heraus die Berücksichtigung der neuen Evidenz angezeigt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA, vor dem Hintergrund der zulassungsrechtlichen Besonderheiten, den neuesten S3-Richtlinien und ethischen Aspekte im Indikationsgebiet, den vorgelegten historischen Vergleich als bestverfügbare neue Evidenz zur Bestätigung des „dramatischen Effekts“ von Vemurafenib im Indikationsgebiet zu berücksichtigen.</p>	<p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p>
S. 24	<p>Internationaler Zulassungsstatus</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Bezüglich der Angaben zum internationalen Zulassungsstatus, schlussfol-</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>gert das IQWiG, dass „Zulassungen von Vemurafenib vor[liegen], die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden“: „Daher ist eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich.“</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Die Forderung nach bibliografischer Literaturrecherche zur Darstellung des internationalen Zulassungsstatus leiten wir nicht aus den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA ab.</p> <p>Wir merken hierzu an, dass in den gängigen Datenbanken diese Angaben nicht hinterlegt sind und für eine vollständige Übersicht auf Angaben des jeweiligen pharmazeutischen Herstellers zurückgegriffen werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA um Klarstellung bzgl. der Anforderung. Da mit Inkrafttreten der Änderungen zur G-BA-Verfahrensordnung die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus nicht mehr vorgesehen sind, gehen wir davon aus, dass diese Anmerkung gegenstandslos geworden ist.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Juni 2013.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
3. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 May;61(5):733-7.
4. European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/002213. Stand: 19. Mai 2011. 2011.
5. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vemurafenib. Stand: Oktober 2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-79/Information%20zur%20zVT_Vemurafenib.pdf.
7. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 14 December 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.
8. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.01.2014
Stellungnahme zu	Vemurafenib/Zelboraf®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch/ Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 16. Dezember 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte erneute Nutzenbewertung für Vemurafenib (Zelboraf®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Vemurafenib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung sah der G-BA für Vemurafenib einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das erneute Nutzenbewertungsverfahren erfolgte nach Ablauf des auf ein Jahr befristeten Beschlusses zur ersten Nutzenbewertung gemäß dem 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO des G-BA. Die Befristung wurde seinerzeit mit der vorzeitigen Beendigung der Studie und der damit einhergehenden Möglichkeit eines Wechsels in den Vemurafenib-Arm (Cross-Over) mit der Auflage der EMA zu Nachlieferungen von Überlebensanalysen sowie mit Verzerrungspotenzialen bei subjektiven Endpunkten begründet.</p> <p>Zur erneuten Nutzenbewertung lagen neue Ergebnisse (Datenschnitte mit längerer Nachbeobachtungszeit) der pivotalen Zulassungsstudie (BRIM3) vor. Diese umfassen den 4. und 5. Datenschnitt im Endpunkt Gesamtüberleben sowie den 4. Datenschnitt für den Endpunkt Nebenwirkungen. Außerdem wurden neue Subgruppenanalysen (Nachsequenzierung des BRAF-Status) eingereicht. Laut IQWiG vergrößere sich aufgrund des Cross-over-Designs das Verzerrungspotenzial mit jedem Datenschnitt, sodass die zusätzlich vorgelegten Auswertungen aus der Bewertung ausgeschlossen wurden. Auch die neu durchgeführ-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Subgruppenanalysen wurden aufgrund der Unsicherheiten bei wenigen Patienten ohne valide Sequenzierungsergebnisse (14 von 675) aus der Bewertung ausgeschlossen. Ein vom Hersteller durchgeführter historischer Vergleich wurde vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen. Nach Auffassung des IQWiG lieferte dieser Vergleich keine verwertbaren Daten. Insgesamt hat das Institut vorgeschlagen, die Bewertung bei einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zu belassen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Während in der ersten IQWiG Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 die Einholung medizinisch fachlicher Expertise durch die Beteiligung eines externen Beraters (Thomas Tüting, Dermatologische Klinik des Universitätsklinikums Bonn) gewährleistet wurde, überrascht das Fehlen einer erneuten Einbindung eines medizinisch fachlichen Beraters bei der Bewertung nach Fristablauf 18 Monate nachher (11.12.2013). Ähnliches gilt auch für die Nichteinbeziehung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen. Nachdem sich nun Vemurafenib schon mehr als eineinhalb Jahre auf dem Markt befindet, wäre die Wiedergabe von Erfahrungen der Behandler aber auch von Patienten mit diesem innovativen Arzneimittel sicherlich eine weitere und darüber hinaus eine praxisnahe Quelle gewesen, insofern sie nicht vereinzelte Meinungen wiedergeben würde, also systematisch erfolgen würde. Eine vollständige Ignorierung führt aber zu einer Nichtverwertung interessanter Informationen aus der realen Versorgung. Der vfa hofft zumindest im Rahmen der Anhörung der vorliegenden Nutzenbewertung (A13-34) beim G-BA aus dem Munde sachkundiger Vertreter entsprechender medizinischer Fachgesellschaften Erkenntnisse über den aktuellen Stellenwert von Vemurafenib in der Versorgung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation positivem, nicht resezierbarem oder me-</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tastasiertem Melanom zu vernehmen, um wenigstens aus dem gesamten Verfahren auch etwas abgewinnen zu können, da ja nach Auffassung des IQWiG der angestellte Vergleich im eingereichten Herstellerdossier angeblich keine verwertbaren Daten lieferte.</p>	<p>Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung 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 Absatz 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 in der Nutzenbewertung von Vemurafenib nicht abgestellt.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen 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>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zum ersten Mal seit dem Inkrafttreten des AMNOG wurde eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf durchgeführt. Alle hierbei vom G-BA geforderten und vom Hersteller eingereichten Daten wurden vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Das IQWiG interpretiert die Ergebnisse des vom G-BA vorgeschlagenen (siehe Modul 4 des Dossiers des Herstellers) historischen Vergleichs so, dass die Patienten der Vemurafenib-Studie möglicherweise eine bessere Prognose hatten, als die Patienten der älteren Studien und damit ein historischer Vergleich „im Prinzip obsolet“ ist. Dies wirft zum wiederholten Male die Frage nach dem Stellenwert von histori-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Vergleichen – einem durchaus in der evidenzbasierten Medizin etabliertem methodischen Vorgehen – im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf.</p> <p>Die fehlende Verwertbarkeit aller neuen Daten wird insbesondere aus dem immer größeren Verzerrungspotenzial je Datenschnitt in einem Studiendesign mit der Möglichkeit eines Therapiewechsels abgeleitet, sodass letztlich die Auswertungen zum 1. Datenschnitt die am wenigsten verzerrten Ergebnisse liefern sollen. Gleichzeitig schreibt das Institut, dass in der ersten Nutzenbewertung vom 13.06.2012 die Ergebnisse der ersten 3 Datenschnitte herangezogen wurden. Ferner wird vom IQWiG zum Endpunkt Gesamtüberleben festgestellt: „Da aus den Ergebnissen des 4. und 5. Datenschnitts bei vergleichsweise höherem Verzerrungspotenzial keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin abgeleitet werden können, werden diese beiden zusätzlich dargestellten Datenschnitte zum Gesamtüberleben in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.“ Analog wird auch zu dem 4. Datenschnitt des Endpunktes Nebenwirkungen festgehalten: „Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt stellen somit die am wenigsten verzerrten Analysen dar. Die zusätzlich vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Nebenwirkungen werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.“</p> <p>Dieses Vorgehen erscheint nach Auffassung des vfa als inkonsistent und kaum nachvollziehbar vor dem Hintergrund der Begründung des G-BA zur der zuvor erfolgten Befristung und dem Umgang des G-BA und des IQWiG selbst mit den Daten aus den ersten drei Datenschnitten.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial und damit auch zur Verwertbarkeit der neuen Datenschnitte vor dem Hintergrund des Studiendesigns sowohl für den G-BA als auch für das IQWiG zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bzw. der Befristung des ersten Beschlusses klar antizipierbar sein mussten. So begründet der G-BA selbst die beschlossene Befristung in Anlehnung an die Bewertung des IQWiG wie folgt: „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).“ sowie „Zum ersten Datenschnitt ist die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Therapiewechler 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> <p>Die Nichtberücksichtigung der neuen Daten ist daher irritierend, da damit die Befristung des Beschlusses zwecks Vorlage weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse ad absurdum geführt wird.</p> <p>Einerseits erscheint es äußerst fraglich und bedenklich, welchen Zweck die Befristung selbst, die Aufforderung an das Unternehmen zur Vorlage eines neuen umfangreichen Dossiers sowie die Beauftragung des IQWiG für das neue Nutzenbewertungsverfahren haben sollen, sofern die fehlende Verwertbarkeit der zu erwartenden neuen Erkenntnisse zumindest nach der IQWiG Lesart vorher klar gewesen sein sollte.</p> <p>Sollte andererseits für die zuvor erfolgte Befristung die in den tragenden Gründen des G-BA aufgeführte Auflage der EMA zur Nachlieferung von Überlebensanalysen entscheidend gewesen sein, sind die vom IQWiG herangezogenen abweichenden wissenschaftlichen Ansätze, die nun</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine komplette Ausblendung der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse rechtfertigen würden, umso weniger nachvollziehbar. Diese Vorgehensweise erscheint auch deswegen unverständlich, da z.B. der 2. und der 3. Datenschnitt in der ersten Nutzenbewertung vom G-BA und vom IQWiG bereits bewertet wurden, um gesicherte Aussagen treffen zu können (siehe Tragende Gründe des G-BA).</p> <p>Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass eine solche Verfahrenspraxis (Forderung neuer Daten mit anschließendem Ausschluss ebendieser Daten ohne einer tiefergehenden inhaltlichen Würdigung) die Rolle und Möglichkeiten des vom Gesetzgeber festgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens in Frage stellt, da letztlich keine eigentliche Bewertung des im Rahmen der Befristung konditional einzureichenden relevanten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials stattfindet und den Stellungnehmern lediglich die Möglichkeit hinterlässt, auf die verfahrensbezogene Problematik selbst hinzuweisen.</p>	<p>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, zweiarmige, offene Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.</p> <p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbeson-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</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.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	<< 06. Januar 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Vemurafenib / Zelboraf®>>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vemurafenib in der First-line Therapie	
<p>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.</p> <p>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 seit kurzem in Deutschland zur 1st-Line 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.</p> <p>Vemurafenib eignet sich diesen Daten zufolge bei BRAFV600E mutierten Patienten mit einer schnell wachsenden Tumormasse.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Patienten ohne BRAF Mutation kann man in diesem Fall die Therapie mit Dacarbazin beginnen, dann auf Yervoy® wechseln oder eine umgekehrte Therapiefolge 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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.

5.6 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	06.01.2014
Stellungnahme zu	Vemurafenib / Zelboraf
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Vorbemerkung:

Am 16.12.2013 hat der G-BA den Bewertungsbericht des IQWiG zu Vemurafenib (IQWiG-Bericht Nr. 199; Auftrag A13-34) [1] veröffentlicht und damit das Stellungnahmeverfahren für das laufende Nutzenbewertungsverfahren von Vemurafenib eröffnet. Bei diesem Nutzenbewertungsverfahren D-074 handelt es sich um die erste Neubewertung eines schon bewerteten Wirkstoffes nach Ablauf der Befristung eines Beschlusses.

Almirall Hermal GmbH (Almirall) vertreibt in Deutschland das Produkt Sativex[®] (Tetrahydrocannabinol / Cannabidiol). Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Sativex[®] am 21.06.2012 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt und diesen Beschluss ebenfalls befristet, hier auf den 21.06.2015 [2].

Im Zusammenhang mit der Befristung eines Beschlusses und der Verpflichtung, spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von THC/CBD im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO), stehen eine Reihe von Verfahrens- und Bewertungsfragen, die gleichermaßen die erneute Nutzenbewertung von Vemurafenib wie die erneute Nutzenbewertung für THC/CBD betreffen. Daher ist Almirall ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Vemurafenib betroffenes Unternehmen. Deshalb möchte Almirall gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung nehmen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>Anmerkung:</p> <p>In den Tragenden Gründen des ersten Beschlusses zu Vemurafenib (D-029) heißt es zur Befristung: „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.“ ([3], S. 7) Das Verfahren zur Neubewertung nach Fristablauf (D-074) begann ausweislich der Angaben des G-BA am 15. September 2013 . In seinem ersten Beschluss zu Vemurafenib hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses aber bis zum 6. September 2013 befristet [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Almirall bittet den G-BA vor dem Hintergrund der noch anstehenden Neubewertungen die hierfür relevanten Verfahrensfristen zu präzisieren.</p>	<p>Der 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 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Vemurafenib vom 6. September 2012 wurde auf ein Jahr befristet und lief zum 6. September 2013 aus.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat am 9. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschlie-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>ßende Dossier wurde am 5. September 2013 eingereicht. Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO war der 6. September 2013.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. September 2013 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.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei einer erneuten Bewertung eines Produktes durch den G-BA stellt sich die Frage nach der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insbesondere, wenn in einer Indikation erstmals für einen Wirkstoff ein Zusatznutzen festgestellt wurde, könnte dieser Wirkstoff – zumindest prinzipiell – nach den Kriterien der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung selber den Status einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten, wodurch eine erneute Nutzenbewertung schwierig wird. Im Bericht des IQWiG finden sich keine Anmerkungen zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Almirall bittet den G-BA vor dem Hintergrund der noch anstehenden Neubewertungen um eine Klärung, unter welchen Bedingungen eine einmal gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie beibehalten und wann sie geändert wird und wie dann zu verfahren ist, wenn</p>	<p>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 prakti-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>das erneut zu bewertende Arzneimittel inzwischen nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin als Therapiestandard gilt und somit selber als zweckmäßige Vergleichstherapie gelten könnte.</p>	<p>schen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA begründet in seinen Tragenden Gründen des Beschlusses zur Erstbewertung die Befristung wie folgt: „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 Zensierungsrate eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. (...) 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.“ ([3], S. 7)</p> <p>Hieraus folgt für die Neubewertung, dass diese zum einen die Evidenz zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aktualisieren muss, zum anderen aber auch die beiden spezifische Fragestellungen des G-BA (hier: Ergebnissicherheit der nachhaltigeren Therapieeffekte <u>und</u> allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse) adressieren sollte.</p> <p>Das IQWiG geht in seiner Dossierbewertung im Rahmen der Neubewertung auf diese dreifache Anforderung nicht ein und formuliert die Fragestellung wie folgt: „Die spezifische Fragestellung für die vorliegende Bewertung ist daher, inwieweit mit dem neuen Dossier neue Daten und Erkenntnisse vorgelegt wurden, und welche Aus-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>wirkungen diese auf die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib vom 13.06.2012 haben.“ ([1], S. 7) Die vom G-BA vorgegebene Fragestellung (hier: Ergebnissicherheit der nachhaltigeren Therapieeffekte) wird vom IQWiG nicht genannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Almirall bittet den G-BA, die vom IQWiG vorgelegte Dossierbewertung entsprechend der dreifachen Fragestellung zu modifizieren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>Anmerkung: Im Rahmen der Neubewertung zu Vemurafenib hat der G-BA die „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zum Stand Oktober 2013 aktualisiert [5] und die Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den Stand November 2012 [6], also jeweils auf einen Stand nach Beschluss im Rahmen der Erstbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Almirall bittet den G-BA, die Gründe für die Überprüfung und Beibehaltung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erläutern.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassen Patienten, die entweder mit nicht resezierbarem oder mit metasta-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>siertem Melanom diagnostiziert wurden und für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib 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 Nichtverordnungs-fähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B).

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>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, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib 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. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.</p>
	<p>Anmerkung: Im Rahmen der Neubewertung zu Vemurafenib hat der G-BA die „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zum Stand Oktober 2013 aktualisiert [5]. Eine inhaltliche Prüfung ergab, dass der Abschnitt „Kriterien“ in diesem Dokument offensichtlich im Herbst 2013 aktualisiert wurde, der Abschnitt Recherche und Synopse aber den Stand Oktober 2012 aufweist und die Evidenzrecherche am 15.10.2012 abgeschlossen wurde.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Almirall bittet den G-BA zu klären, aufgrund welchen Evidenzstandes die zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer Neubewertung festgesetzt wird.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet (Stand Oktober 2013). Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib 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. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über die Erstbewertung die Frist von einem Jahr damit begründet, dass die Europäische Zulassungsbehörde für Vemurafenib die Auflage erteilt hat, bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern [3]. Damit sind diese Daten von besonderer Bedeutung für die Neubewertung.</p> <p>Im Dossier für die Neubewertung finden sich insbesondere folgende zusätzliche Daten: Auswertungen zum 4. und 5. Datenschnitt, Sub-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>gruppenanalysen zum Mutationsstatus, historischer Vergleich mit Dacarbazin ([1], S. 9ff.).</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die zusätzlich vorgelegten Datenschnitte aufgrund des „vergleichsweise höhere(n) Verzerrungspotenzial(s) keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Vemurafenib“ bieten und daher „in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet“ werden ([1], S. 10).</p> <p>Dieses Vorgehen steht im Widerspruch zu den in den Tragenden Gründen niedergelegten Anforderungen des G-BA an das zur Neubewertung einzureichende Dossier und damit auch im Widerspruch zum Prüfauftrag an das IQWiG. Danach war die Ergebnissicherheit der nachhaltigeren Therapieeffekte zu beurteilen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Almirall bittet den G-BA das IQWiG aufzufordern, sich in der Nutzenbewertung zur Neuwertung zu den spezifischen Fragestellungen zu äußern und damit insbesondere zur Ergebnissicherheit der nachhaltigeren Therapieeffekte.</p>	<p>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, zweiarmige, offene Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die Patienten nach dem ersten Datenschnitt weiter beobachtet. Die Aus-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>wertungen 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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>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.</p> <p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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>und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

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 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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2013): Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 199, Auftrag A13-34) URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-375/2013-12-11_A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 20.12.2013].
2. G-BA (2012): 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- Extrakt aus Cannabis Sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) vom 21.06.2013 URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1503/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_BAnz.pdf [Zugriff: 20.12.2013].
3. G-BA (2012): Tragende Gründe zum 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 URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf [Zugriff: 20.12.2013].
4. G-BA (2012): 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 URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf [Zugriff: 20.12.2013].
5. G-BA (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Stand: Oktober 2013 URL: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-79/Information%20zur%20zVT_Vemurafenib.pdf [Zugriff: 20.12.2013].
6. G-BA (2013): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 20.12.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/79/#tab/dossier>.

5.7 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Januar 2014
Stellungnahme zu	Vemurafenib Neubewertung
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Vemurafenib (Zelboraf®) für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und Nachweis einer <i>BRAF</i>^{V600} Mutation wird durchgeführt aufgrund einer Befristung des ersten Beschlusses. Hier hatte der G-BA den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Daten für Vemurafenib weiterhin den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet erneut einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Ergebnisse haben sich durch die längere Nachbeobachtungszeit nicht wesentlich geändert. Die Behandlungsrealität hat sich zwischenzeitlich durch die Zulassung von Ipilimumab (Yervoy®) und von Dabrafenib (Tafinlar®) verändert.• Vemurafenib führt gegenüber dem Kontrollarm zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch Crossover und möglicherweise auch durch wirksame Zweit- und Drittlinientherapie nur eingeschränkt bewertbar.• Die unter Vemurafenib gehäuft auftretenden Zweittumoren der Haut sind chirurgisch vollständig entfernbar und beeinträchtigen die Lebenserwartung der Patienten nicht.• Vemurafenib ist ein hoch wirksames Arzneimittel für Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers präsentierten, neueren Auswertungen der Zulassungsstudie (Datenschnitte von 2012) werden aus methodischen Gründen vom IQWiG in seinem Bericht nicht berücksichtigt. Unter diesen Voraussetzungen macht diese erneute Nutzenbewertung viel Arbeit, aber nicht viel Sinn.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Inzidenz des Melanoms steigt weiter. Für 2014 werden in Deutschland 9.600 neuerkrankte Frauen und 10.100 neuerkrankte Männer erwartet. In der Krebsinzidenz steht das Melanom damit inzwischen bei beiden Geschlechtern an 5. Stelle [1].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Wir konzentrieren uns auf die neuen Erkenntnisse seit der ersten Nutzenbewertung von Vemurafenib. In der systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom hatte es bis 2011 keine großen Fortschritte gegeben, Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin [2]. Seit 2011 sind von der EMA neu zugelassen worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vemurafenib (Zelboraf®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation (Erstlinientherapie) - Dabrafenib (Tafinlar®) für die gezielte Therapie beim fortgeschrittenen Melanom mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation (Erstlinientherapie) - Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie beim fortgeschrittenen Melanom 	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>bei vorbehandelten Patienten (Zweitlinientherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipilimumab (Yervoy®) für die Immuntherapie in Kombination mit Dacarbazin beim fortgeschrittenen Melanom (Erstlinientherapie) <p>Die FDA hat im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) für die Erstlinientherapie von Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation zugelassen.</p> <p>Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>							
Tabelle 1: Systemische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom							
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Hodi, 2010 [3]	Zweitlinie	gp 100	Ipilimumab	273	1,5 vs 10,9 p = 0,001	2,76 vs 2,86 n. s.	6,4 vs 10,0 p < 0,001
Robert, 2011 [4]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001
Chapman, 2011 [5]	Erstlinie, <i>BRAF</i> mutiert	Dacarbazin	Vemurafenib	675	5 vs 48 ⁸ p < 0,001	1,6 vs 5,3 0,26 ⁶ p < 0,001	0,37 p < 0,001
Dossier des pU: 5.	Erstlinie, <i>BRAF</i>	Dacarbazin	Vemurafenib	675	10,4 vs 57,0 p < 0,0001	1,6 vs 6,8 0,41	10,3 vs 13,6 0,79

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Daten-schnitt	mutiert					p < 0,0001		p = 0,0099	
Hauschild, 2012 [6] 2013 [7]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Dabrafenib	250	7 vs 50	2,7 vs 6,9 0,30 p < 0,0001	18,2 vs 15,6 0,76 n. s. ⁷		
Flaherty, [8]	Erstlinie, BRAF mutiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22^b p = 0,01	1,5 vs 4,8 0,45 p < 0,001	0,54¹⁰ p = 0,01		
Flaherty, [9]	Erstlinie BRAF Mutation	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	172	54 vs 76^b p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001			

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁶ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁷n. s. – nicht signifikant;

Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Bei Patienten mit **BRAF^{V600}** Mutation kann eine Sequenztherapie mit Einsatz von gezielter und von immunologisch basierter Therapie durchgeführt werden. Die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitor steigert die Remissionsraten auf >75% [9]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>4. Dossier und Bewertung von Vemurafenib</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist BRIM-3, eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 775 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [5]. In Ergänzung zum Dossier vom 17.02.2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem neuen Dossier vom 02.09.2013 Ergebnisse zu zwei weiteren Auswertungen (Datenschnitte) der Zulassungsstudie vor.</p>	
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hatte bereits in der ersten Nutzenbewertung Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.</p> <p>Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei diesen Patienten wider. Bei Patienten mit BRAF-Mutation kann heute zwischen den beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib oder einer kombinierten Chemoimmuntherapie mit Ipilimumab und Dacarbazin gewählt wer-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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)
	den. Für vorbehandelte Patienten steht neben der Chemotherapie die immunologisch basierte Therapie mit Ipilimumab zur Verfügung.	<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib 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 Nichtverordnungs-fähigkeit 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib 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. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.</p>
	<p>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Der Unterschied der mittleren Überlebenszeit zwischen dem Vemurafenib- und dem Dacarbazin-Arm lag zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung bei 4,8 Monaten und beträgt in der jetzt vorgelegten Auswertung 3,3 Monate. Die Differenz ist wahrscheinlich vor allem auf eine Verbesserung der mittleren Überlebenszeit im Kontrollarm durch einen steigenden Anteil von Crossover-Patienten bedingt. Aus dem Dossier geht hervor, dass 84 Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wechsel-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>ten. Auch kann eine Postprogressionstherapie mit Dabrafenib oder Trametinib das Gesamtergebnis beeinflussen. Der IQWiG-Bericht sieht im Crossover ein großes Verzerrungspotenzial und hat keine methodischen Instrumente zur Berechnung des Zusatznutzens der aktuellen Daten. Dieser Bericht beruht daher auf denselben Daten wie der erste Bericht (Nr. 133).</p> <p>Wir halten das Crossover-Design in dieser Krankheitssituation für sinnvoll [10]. Die Zahl der Crossover-Patienten bestätigt, dass die Studie patientengerecht angelegt war. Inwieweit Crossover den Endpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der Crossover-Patienten und von der Stärke des Medikamenten-Effektes ab. Durch diese Variablen ist keine Grenze festlegbar, oberhalb oder unterhalb derer der Parameter Überleben als Endpunkt nicht beurteilbar ist.</p> <p>Auch der Einsatz wirksamer Zweitlinientherapie kann die Ergebnisse in den beiden Behandlungsarmen beeinflussen. Informationen über die Postprogressionstherapie sind dem Dossier leider nicht zu entnehmen.</p>	<p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>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 therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.</p>
	<p>4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Sowohl die Remissionsrate (siehe Tabelle 1) als auch die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit des Medikamentes und der Verbesserung der Überlebenszeit.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

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>4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-M Fragebogen verwandt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen fanden sich nicht.</p>	<p>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, $p = 0,004$).</p>

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>4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Bisher gibt es keinen Anhalt für neue und belastende Spätnebenwirkungen von Vemurafenib. Das zeigt sich auch in der neueren Auswertung vom Februar 2012 (4. Datenschnitt).</p> <p>Die Pathogenese der unter der Therapie mit BRAF Inhibitoren vermehrt auftretenden Plattenepithelkarzinome der Haut ist inzwischen deutlicher geworden [11]. Die Mehrzahl dieser Tumore enthält <i>RAS</i>, vor allem <i>HRAS</i>-Mutationen. Ihr Wachstum wird durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK Signalwegs induziert. Klinisch relevant ist, dass die sorgfältige Beobachtung der Patienten eine frühzeitige Erkennung der Hauttumoren ermöglicht und ihre chirurgische Entfernung kurativ ist.</p>	<p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</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.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Vemurafenib ist hoch wirksam bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und <i>BRAF</i>^{V600} Mutation. Die Erkenntnislage hat sich durch die aktualisierten Daten nicht substantiell verändert.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet Oncol 380:358-365, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X)
7. 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
8. 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)
9. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093)
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
11. Su F, Viros A, Milagre C et al.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med 366:207-215, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1105358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105358)

5.8 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	<< 06. Januar 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Vemurafenib>>
Stellungnahme von	<< <i>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Bericht Nr.199 vom 11.12.2013 „Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt eine aktualisierte Dossierbewertung für o.g. Medikament zur Vorlage im G-BA vor.</p> <p>Hierzu möchte die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) Stellung nehmen.</p> <p>Es bleiben vor allem die grundsätzlichen Bedenken der Fachgesellschaft in Bezug auf die Gewichtung der Wirksamkeit. (vergleiche Stellungnahme der ADO vom 4.7.2012) Das IQWiG stuft in seiner Dossierbewertung vom 13.6.2013 den Zusatznutzen des Präparates nach wie vor nicht als "erheblich", sondern lediglich als "beträchtlich" ein.</p> <p>Der GBA war in seinem Beschluß zu Vemurafenib vom 6.9.2012 nicht der in der IQWiG-Bewertung enthaltenen Argumentation einer Nutzeinschränkung wegen des Nebenwirkungspotentials gefolgt. Als Argument für die Herabstufung des Zusatznutzens wurde letztlich nur der Umstand herangezogen, dass es sich lediglich um eine "moderate" Verbesserung des Gesamtüberlebens handele.</p> <p>Dieser Einschätzung kann die Fachgesellschaft nicht folgen, Da es sich explizit um eine vergleichende Betrachtung des Zusatznutzens im Hinblick auf die als geeignet eingestufte Vergleichstherapie handelt, sollte zur Frage der Nutzenbewertung auch ein adäquater vergleichender Zielparameter wie z.B. die Hazard-Ratio herangezogen werden. Diese zeigt in der entscheidenden BRIM-3 Studie eine Verminderung des Sterberisikos (siehe unten) an, die u.E. mehr als "moderat" erscheint.¹</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird.
<p>Paradoxerweise führt nun aber gerade der Umstand der extrem guten Wirksamkeit der Substanz dazu, dass es aus ethischen Gründen keine Möglichkeit geben wird jemals eine weitere randomisierte Studie mit dem originären Design durchzuführen, um den Vorteil im Gesamtüberleben zu zeigen. Die starke Überlegenheit der Therapie mit Vemurafenib gegenüber Dacarbazin macht es ethisch unzulässig, Patienten mit der entsprechenden Mutation in einen Dacarbazin-Arm zu randomisieren, da sie unter dieser Behandlung eine erheblich reduzierte Überlebenswartung hätten. Dass notwendige Angebot für ein schnelles cross-over bei Tumorprogression wiederum konterkariert den formalen Nachweis der Überlebenswirksamkeit.</p> <p>Eine kürzlich publizierte Phase-III Studie zu Dabrafenib, einem weiteren BRAF-Inhibitor ergab im wesentlichen zu BRIM-3 kongruente Ergebnisse in der Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem Melanom.² Diese Studie illustriert allerdings auch das Problem, dass bei dieser Klasse von Medikamenten ein mit einem vergleichsweise sehr schwach wirksamen Vergleichsarm die Möglichkeit eines cross-overs zum BRAF-Inhibitor unumgänglich ist und dass der Endpunkt Gesamtüberleben in einem solchen Design extrem unterschätzt wird.</p> <p>Auch beim Tumoransprechen argumentiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung, die mittels Bildgebung festgestellte Größenänderung der Metastasen besäße keine Patientenrelevanz. Nicht selten erhöht sich aber die Lebensqualität durch die in kurzer Zeit verringerte Tumorlast (verbesserte Atmung bei Lungenmetastasen, weniger Schmerzen oder erhöhte Bewegungsfreiheit bei verdrängend wachsenden Metastasen, Stoppen der Blutung bei gefäßarrodierenden Metastasen) erheblich. Dies ist zeitgleich mit einer Besserung des Allgemeinzustandes verbun-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den. Eindruckvoll konnte dies mittlerweile für Melanompatienten mit Hirnmetastasen gezeigt werden, wo das Tumoransprechen in der Regel einen unmittelbaren Nutzen für Betroffene herbeiführt.³</p> <p>Es erscheint vor diesem Hintergrund wichtig, für diese Fälle eine erneute Diskussion über relevante Endpunkte für Patienten mit metastasiertem Melanom zu führen. Die Schaffung realistischer Akzeptanzbedingungen für das progressionsfreie Überleben als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben ist für zukünftige Bewertungen unabdingbar.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vemurafenib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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.6, Z16 S.12, Z.2 S.25, Z.11	<p>Anmerkung: Evidenzlage:</p> <p>Bei der Beurteilung der Beleglage bezieht sich das IQWiG auf seine Allgemeinen Methoden, die drei bzw. vier Stufen der Evidenz erkennen: Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt. (Zusätzlich die Situation nicht beurteilbarer Evidenz) Die Ermittlung der zutreffenden Stufe stellt im Wesentlichen auf die Art der vorliegenden Studien sowie auf die Anzahl der vorhandenen Studien mit hohem Evidenzlevel ab. Für einen Beleg werden grundsätzlich prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien (RCTs) gefordert.</p> <p>Das Schema wird unabhängig von der Indikation, in welcher das Arzneimittel bewertet wird, angewandt. Die Methodik beschreibt auch Bedingungen, unter denen ein Nutzen auch mit lediglich einer vorliegenden Studie als belegt gelten kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens 10 Zentren.</i> ▪ <i>Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$).</i> ▪ <i>Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen ver-</i> 	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>schiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.</i> <p><i>(IQWiG Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013; S.39)</i></p> <p>Die BRIM-3-Studie war eine multizentrische Studie in 104 Zentren. Das Signifikanzniveau (p-Wert) des Effektschätzers für das Gesamtüberleben erfüllt das Kriterium ($p < 0,001$) ebenso wie die Subgruppenanalyse, die einen konsistenten Effekt über alle Gruppen zeigt.</p> <p>Ko-primärer Endpunkt der Studie war neben dem Gesamtüberleben, für das die genannten Werte gelten, das progressionsfreie Überleben (PFS). Für das PFS waren alle o.g. Kriterien ebenfalls erfüllt.¹</p> <p>Die Fachgesellschaft geht davon aus, dass die konkreten Kategorien sowie deren Definition im klinischen Alltag keine entscheidende Rolle spielen. Der Begriff „Hinweis“ stellt dennoch ein Problem dar,</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>da er die Validität des Nutzens unangemessen relativiert. Es ist angesichts der Eindeutigkeit der Ergebnisse nicht zu erwarten und auch ethisch nicht zu vertreten, dass die eine vergleichbare Population erneut gegenüber Dacarbazin oder einem vergleichbaren Präparat in einer prospektiv-randomisierten Studie untersucht wird. Dennoch stellt die dargestellte Evidenzlage aus der vorliegenden BRIM-3-Studie eine ausreichende Basis dar, den Therapienutzen als belegt gelten zu lassen. ¹</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der vorliegenden Beleglage zur Wirksamkeit von Vemurafenib schlagen wir vor den Zusatznutzen im Vergleich zu Dacarbazin als belegt anzusehen.</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.</p>
S.6, Z16 S.12, Z.3 S.25, Z.11	<p>Anmerkung: Ausmaß des Zusatznutzens: An anderer Stelle werden im Methodenwerk des IQWiG Anhaltswerte für eine Beurteilung der Effektstärken gegeben. (IQWiG Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013; S.53) Diese werden hier zunächst abstrakt für beliebige Effektschätzer beschrieben. Die Anwendung in Überlebenszeitanalysen auf das Ausmaß der Risikominderung, also der Hazard-Ratio, ist jedoch unproblema-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>tisch und wird im Methodenpapier explizit beschrieben (a.a.O.)</p> <p>Es wird hier festgelegt, dass der Effekt im Hinblick auf die Gesamtmortalität mindestens einen Faktor 0,85 aufweisen sollte. Bezogen auf die Hazard-Ratio wird verlangt, dass die obere 95%-Vertrauensgrenze unter diesem Wert zu liegen habe. Im entscheidenden Datenschnitt der BRIM-3-Studie (vor cross-over) ist dies mit einer Hazard-Ratio von 0,37 und einem 95%-Vertrauensbereich von 0,26 bis 0,55 mehr als erfüllt.(Modul 4a, S.69).¹</p> <p>In der 2013 erschienenen evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms wird die Therapie mit BRAF-Inhibitoren in der zugelassenen Indikation mit dem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1b empfohlen.⁴ Konkret heißt es bezüglich der medikamentösen Tumortherapie im Stadium IV: "Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden". Die Einschätzung der interdisziplinären Fachkreise zum Einsatz dieses Arzneimittels beim malignen Melanom ist damit eindeutig und die vormalige Erstlinientherapie Dacarbazin ist überall dort, wo BRAF-Inhibitoren zugelassen sind, verdrängt worden.</p> <p>Die im Beschluß des GBA enthaltene Einschätzung des Zusatznutzens wurde unter Hinweis auf verschiedene Aspekte der Zulassungsstudie auf ein Jahr befristet. Die dafür angeführten Gründe waren wie folgt skizziert:</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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)
	<ul style="list-style-type: none"> - Unzureichende Datensicherheit wegen kurzer Beobachtungszeit - Hohes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte „Schmerz“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ - Auflage der Europäischen Zulassungsbehörde zur Vorlage aktueller Überlebensanalyse (http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf; Seite 7) <p>Das aktualisierte Dossier des Arzneimittelherstellers enthielt diesbezüglich aktualisierte Daten, darunter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerte Beobachtungszeiten (Datenschnitte 4 und 5; 2 Jahre nach 1. Datenschnitt, 1 Jahr nach 3. Datenschnitt) - Aktualisierte Überlebensdaten - Ergebnisse der Nachsequenzierung der BRAF-Varianten - Bewertung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ anhand eines historischen Vergleichs nach Vorschlag des GBA - Untersuchungen zum Einfluss des BRAF-Mutationsstatus auf die Effektivität von Dacarbazin <p>In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu dem Schluß, dass insbesondere die verlängerten Nachbeobachtungsdaten für die in Fra-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>ge stehende Nachhaltigkeit des Therapieeffektes nicht verwertbar seien. Als Grund wird wiederum das hohe Verzerrungspotential durch das umfängliche cross-over von Dacarbazin-behandelten Patienten zur Vemurafenib-Therapie angeführt.</p> <p>Aus Sicht der Fachgesellschaft ist diese Auffassung in wissenschaftlicher Hinsicht zwar nachvollziehbar, im Hinblick auf die Forderung nach langfristiger Nachbeobachtung war dieses Dilemma jedoch absehbar und methodisch nicht zu beheben.</p> <p>Die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben in einem historischen Vergleich wurde vom IQWiG nicht nachvollzogen, da sie methodisch nicht haltbar sei. Dies kann aus wissenschaftlicher Sicht im Prinzip zwar nachvollzogen werden, da historische Vergleiche prinzipiell ein starkes Verzerrungspotential besitzen, dennoch lassen sich die dargelegten, sehr präzise aufgearbeiteten Daten zum Therapienutzen von Dacarbazin als unterstützender Beleg für die deutliche Unterlegenheit dieser Vergleichstherapie im Vergleich zum Vemurafenib deuten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Fachgesellschaft empfiehlt, den Zusatznutzen einer Therapie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als erheblich anzuerkennen.</p>	<p>Die Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>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 nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.</p> <p>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.</p> <p>Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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>signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.</p> <p>Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Kerato-akanthome (11 % versus 0,7 %) 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.</p> <p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

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 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>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.</p> <p>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.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vemurafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Januar 2014
von 12.03 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Prof. Dr. Ruof
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Schöbel
Frau Dr. Paetzold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Lilla
Herr Dr. Hennig

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

Herr Dr. Schwenke
Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer der **Medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Beginn der Anhörung: 12.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu der Anhörung, zu der Sie eingeladen worden sind, und möchte mich bei Ihnen dafür entschuldigen, dass es sich zeitlich erheblich verzögert hat. Den Grund hatte ich zumindest einigen von Ihnen genannt. Es fehlte zunächst einmal der notwendige Protokollant für die Sitzung. Ich gebe zu, im Rahmen der dann folgenden Sitzung sind wir, auch ich persönlich, so intensiv in die Diskussion verwickelt worden, dass wir vielleicht nicht mehr so auf den Zeitdruck geachtet haben. Ich bitte um Nachsicht, dass wir die Sitzung, die wir dann angefangen haben, nicht früher unterbrochen haben.

Ich heiße Sie noch einmal herzlich willkommen zu der Anhörung zum Thema Vemurafenib. Die meisten von Ihnen kennen das Verfahren. Trotzdem möchte ich es ganz formell wie auch in anderen Fällen durchführen. Ich würde als Erstes feststellen, wer von Ihnen vertreten ist. Ich fange mit den Vertretern der Firma Roche Pharma an. Ich begrüße Herrn Professor Ruof, Herrn Dr. Knoerzer, Frau Dr. Schöbel und Frau Dr. Paetzold, die, wenn ich es richtig gesehen habe, alle da sind. Wenn ich die Namen vorlese, ist damit keine Wertung verbunden. Die Reihe ist bunt. Ich begrüße von Glaxo Smith Kline Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Hennig. Für Bristol-Myers Squibb begrüße ich Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch, von Medac Pharma Herrn Dr. Erdmann, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, Herrn Professor Wörmann, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herrn Professor Weichenthal und Herrn Professor Schadendorf. Ich hoffe, dass ich alle richtig gesehen, registriert, vermerkt habe und niemand da ist, den ich nicht genannt habe.

Ich mache der Form halber darauf aufmerksam, dass Wortprotokoll geführt wird. Deswegen wäre meine Bitte – das sage ich für diejenigen, die zum ersten Mal dabei sind –, vor einer Äußerung zu sagen, wer man ist und welche Institution man vertritt, damit die Äußerung richtig zugeordnet werden kann.

Schriftlich Stellung genommen haben Roche Pharma, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die DGHO, die Almirall Hermal GmbH, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Medac Pharma GmbH und der vfa.

Ich will ganz kurz in die Thematik einleiten. Wir rekurrieren im Grunde zunächst einmal auf den Beschluss des G-BA vom 6. September 2012. Es hat dann ein Votum des G-BA mit einer Befristung gegeben, das war veranlasst, und für eine neue Bewertung, die ist am 16. Dezember 2013 veröffentlicht worden. Die Erstbewertung endet mit dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Befristung war insbesondere mit der vorzeitigen Beendigung der Studie und der damit einhergehenden Möglichkeit des Cross-overs begründet. Es geht jetzt – ich will das nur ganz kurz andeuten – um die Frage der Verwertbarkeit von Zulassungsstudien, die Frage der Bewertbarkeit eines historischen Vergleichs etc. pp. Was ich für interessant halte, sind Hinweise unter anderem von der DGHO, dass sich die Behandlungsrealität in der Zwischenzeit verändert haben dürfte, könnte – ich will das gar nicht werten –, insbesondere weil neue Wirkstoffe am Markt sind. Es geht um die Frage der Verwertbarkeit des historischen Vergleichs auch in der Einbeziehung von ethischen Gesichtspunkten etc., auch die Frage, wie weit sich die klinische Entscheidungssituation verändert hat, und insbesondere das Thema des Verzerrungspotenzials bei – ich nenne es laienhaft ausge-

drückt einmal so – einem sich vergrößernden Cross-over. Das sind, glaube ich, die Punkte, die in den schriftlichen Stellungnahmen insbesondere erwähnt worden sind. Dies dürfte auch heute Schwerpunkt der Anhörung sein. Es geht hin bis – wenn es angebracht sein sollte – zum Thema Kosten.

Wir können in die Anhörung einsteigen. Üblicherweise – Herr Professor Ruof, Sie kennen das – geben wir dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, noch einmal grundsätzlich Stellung zu nehmen. Mein Anliegen wäre nur – ich muss es Ihnen nicht sagen, ich sage es nur, weil es Standard ist –, nicht ellenlang aus den schriftlichen Elaboraten zu zitieren, sondern eher zusammenfassend Schwerpunkte zu setzen. Frage von mir aus: Wer möchte beginnen? Ich gehe davon aus, dass Sie, Professor Ruof, beginnen möchten. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Verehrter Herr Vöcking! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir tauschen uns heute noch einmal über das Produkt Vemurafenib aus, das seit etwa zwei Jahren auf dem Markt ist. Bevor ich einige Worte zu dem Produkt und unserer Einschätzung des Zusatznutzens in dieser erneuten Bewertung verliere, gestatten Sie mir, die Kollegen kurz vorzustellen. Frau Dr. Paetzold ist Ihnen aus bisherigen Anhörungen bereits bekannt. Als Dermatookologin ist sie bei uns für den Bereich Medizin in der Dermatookologie zuständig. Frau Dr. Schöbel als Biochemikerin ist für das Dossier als Market Access Manager verantwortlich, und Herr Dr. Knoerzer leitet die Statistik.

Das Produkt, wie gesagt, ist seit zwei Jahren auf dem Markt. Es sind circa 15.000 Patienten weltweit, die damit behandelt wurden. Circa ein Drittel dieser Patienten wurde im Rahmen von klinischen Studien oder klinischen Programmen erfasst, und es liegen irgendwelche Daten, Überwachungsdaten, vor. Von den anderen circa 10.000 Patienten liegen zum Teil Nebenwirkungsmeldungen im Kontext der spontanen Erfassung von Nebenwirkungen vor. Weitere randomisierte kontrollierte Studien gegen Dacarbazin, gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, existieren nicht und werden auch nicht existieren, weil hier von den Zulassungsbehörden eindeutig die Position vertreten wird, dass das nicht mehr lege artis ist und nicht mehr befürwortet werden könnte. Von daher möchten wir noch einmal betonen, dass unsere Bitte um die Aussprechung eines Belegs in der ersten Nutzenbewertung auch vor diesem Hintergrund zu sehen ist.

In den bisherigen Daten, die seit Markteinführung vorliegen, hat sich im Wesentlichen das Safety- und Efficacy-Profil des Produktes, so wie wir es aus den klinischen Studien, der BRIM3-Studie, kennen, bestätigt. Das Nutzenbewertungsverfahren mit dem Resultat von 2012 ist Ihnen bekannt. Das IQWiG hatte damals einen erheblichen Zusatznutzen für das Produkt auf der Efficacy-Seite ausgesprochen. Der G-BA ist dieser Einschätzung nicht ganz gefolgt und kam auf der Wirksamkeitsseite nur zur Einschätzung eines beträchtlichen Zusatznutzens. In den Tragenden Gründen hat der G-BA damals jedoch bestätigt, dass aufgrund des möglichen Therapiewechsels von dem Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm eher eine Unterschätzung des Therapieeffekts für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt.

Die Nebenwirkungen wurden im bisherigen Verfahren intensiv thematisiert. Diese hat der G-BA als bedeutend, aber behandelbar eingeschätzt und hier unter anderem auf die Schwere des zugrundeliegenden Krankheitsbildes Bezug genommen. Mit Blick auf die Unsicherheit in der Datenlage hat sich der G-BA damals entschlossen, die Geltungsdauer des Nutzenbewertungsbeschlusses auf ein Jahr zu befristen. In dem nachfolgenden Briefwechsel mit dem G-BA wurden zwei Gründe für diese Befristung und was Roche tun könnte, um adäquat zu re-

agieren, genannt. Zum einen wurden wir gebeten, den weiteren Datenschnitt aus der BRIM3-Studie, den wir bereits bei der EMA eingereicht hatten, dem G-BA noch zur Verfügung zu stellen, zum anderen hat der G-BA angeregt, einen historischen Vergleich durchzuführen, um die Frage des konservativen Verzerrungspotenzials, die in der ersten Nutzenbewertung im Raume stand, zu adressieren. Die entsprechenden Daten haben wir im aktualisierten Dossier und in der Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt. Aus der aktualisierten Überlebensanalyse der BRIM3-Studie ergaben sich keine wesentlichen neuen Aspekte – das wurde vom IQWiG so kommentiert. Sicher steht im Hintergrund dann die Frage der Sinnhaftigkeit einer solchen weiteren Analyse.

Eingehen möchte ich auf die Ergebnisse des historischen Vergleichs. Mit diesem Vergleich sind wir den Vorgaben des G-BA gefolgt und haben die bestehende Unsicherheit aus der BRIM3-Studie adressiert. In zwei Schritten haben wir auf die historischen Dacarbazin-Patienten Bezug genommen und diese mit den Vemurafenib-Patienten verglichen. Dabei zeigte sich, wie der G-BA in den Tragenden Gründen bereits vermutet hat, dass der Therapieeffekt, der der letzten Nutzenbewertung zugrunde liegt, eher konservativ geschätzt wurde, das heißt, der Effekt von Vemurafenib wurde tendenziell eher unterschätzt. Im historischen Vergleich zeigen die Einjahresüberlebensraten, dass der Unterschied zwischen den beiden Produkten Dacarbazin und Vemurafenib nicht bei 10 Prozent, wie das der BRIM3-Studie zu entnehmen ist, sondern bei circa 18 Prozent liegt. Das heißt, 38 Prozent der historischen Dacarbazin-Patienten bzw. 56 Prozent der Vemurafenib-Patienten leben noch nach einem Jahr.

Die bestmögliche Annäherung an den tatsächlichen Therapieeffekt von Vemurafenib bestätigt aus unserer Sicht damit, dass dem letzten Nutzenbewertungsbeschluss eine konservative Schätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Vemurafenib zugrunde liegt. Darüber hinaus haben wir im Dossier aktualisierte Daten bezüglich der Nebenwirkungen des Produkts vorgelegt. Diesbezüglich haben wir im Dossier bereits erwähnt, dass im August 2013 ein Rote-Hand-Brief ergangen ist, welcher auf zwei Nebenwirkungen eingeht, zum einen RAS-assoziierte Neoplasien und die sogenannten DRESS-Arzneimittelüberempfindlichkeiten.

Zunächst zu den DRESS-Überempfindlichkeiten. Weltweit sind bei den circa 15.000 mit Vemurafenib behandelten Patienten zwölf Fälle mit dem DRESS-Syndrom aufgetreten. Dabei ergaben sich keine Todesfälle, und die aufgetretenen Fälle waren alle reversibel. Die RAS-assoziierte Neoplasie beruht auf einer in den USA publizierten Patientenkasuistik bei einem 76-jährigen Patienten. Die Fachinformation wird in Kürze um die entsprechenden Informationen aktualisiert. Die für die Nutzenbewertung wesentlichen Kriterien der Identifizierbarkeit, Behandelbarkeit und Reversibilität der Nebenwirkungen betrachten wir analog zur ersten Nutzenbewertung als erfüllt. Entsprechend hat sich an unserer Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil des Produkts nichts Wesentliches verändert.

Zusammenfassend sind wir damit den Vorschlägen des G-BA zur Verbesserung der Datenlage vollumfänglich nachgekommen und haben somit die Grundlage für einen unbefristeten Nutzenbewertungsbeschluss gelegt. Zum einen wurde der aktualisierte Datenschnitt der Überlebensdaten aus der BRIM3-Studie nachgereicht. Der historische Vergleich wurde zum Zweiten durchgeführt und hat bestätigt, dass die der letzten Nutzenbewertung zugrundeliegenden Analysen der BRIM3-Studie den tatsächlichen Therapieeffekt von Vemurafenib vor allem aufgrund des Cross-overs von Dacarbazin-Patienten in den Vemurafenib-Arm deutlich unterschätzen. Zum Dritten hat sich hinsichtlich der Sicherheitslage keine wesentliche Ände-

rung unserer Einschätzung ergeben. Nach wie vor betrachten wir das Produkt als im klinischen Alltag gut handhabbar. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ruof. – Von mir aus die Frage: Gibt es vonseiten der Anzuhörenden noch ergänzende Bemerkungen? Ich schaue in die Richtung der Wissenschaftler. Ansonsten schaue ich in die Reihe der sogenannten Bänke. Gibt es Fragen? Der GKV-Spitzenverband? – Frau Eckhardt von der DKG.

Frau Eckhardt: Ich hätte eine Anmerkung für die wissenschaftlichen Stellungnehmer. Wie schätzen Sie die unterschiedlichen Risikopopulationen zwischen dem historischen Vergleich und der Zulassungsstudie ein?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich bin Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die praktisch eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Krebsgesellschaft ist. Wir sind eine Arbeitsgemeinschaft, bei der rund 550 Mitglieder organisiert sind und die sich um Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Hautkrebspatienten kümmert, sowohl, was Fort- und Weiterbildung angeht, als auch, was Therapieentwicklung zum Beispiel im Rahmen von klinischen Studien umfasst. Darüber hinaus sind wir federführend in die Erstellung von Leitlinien involviert gewesen, so im Januar 2013 der S3-Leitlinie, evidenzbasiert, zur Diagnostik und Therapie des Melanoms.

Die Frage, die Sie gestellt haben, betrifft die Versorgungsrealität. Sicherlich ist es so, dass historische Vergleiche immer sehr schwierig sind und eine randomisierte Studie sicherlich einen höheren Stellenwert für die Aussagefähigkeit hat. Auf der anderen Seite ist es so, wenn man sich das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie, der BRIM3-Studie, ansieht, dass etwa zwei Drittel der Patienten schwer krank waren und der sogenannten M1c-Gruppe zuzuordnen sind. Das sind Patienten, die alle in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium sind und alle ungünstigen prognostischen Parameter mit Absiedlungen in entsprechende innere Organe, also viszerale Metastasierungen, hatten und darüber hinaus Blutparameter aufwiesen, die eine ungünstige Prognose erwarten lassen. Das heißt, die Auswahl der Patienten, die in der BRIM3-Studie behandelt worden sind, entspricht im weitesten Sinne der Situation, wie sie eigentlich in der Versorgungsrealität tatsächlich auftritt. Man kann nicht sagen, dass da in irgendeiner Form eine günstige Patientenselektion betrieben worden ist. Insofern ist es ohne ein großes Verzerrungspotenzial zumindest möglich, auch einen Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit allen methodischen Nachteilen, die damit verbunden sind, zu ziehen. Ich denke, in diesem Fall ist mit einer gewissen Einschränkung ein solcher Vergleich zu einer historischen Kontrolle möglich, insbesondere in einer Situation, wie wir sie im Moment vorliegen haben, dass wir nämlich ein Medikament haben, das bei den behandelten Patienten zweifelsohne höchstgradig wirksam ist. Dies hat, wie gesagt, auch Niederschlag in der S3-Leitlinie gefunden, die aktuell gültig ist. Patienten werden heutzutage, wenn die Möglichkeit besteht, mit einem BRAF-Inhibitor wie dem Vemurafenib behandelt zu werden, nicht mehr mit einer Chemotherapie behandelt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schadendorf. – Herr Kaiser, von mir aus die Frage an Sie: Wie wäre aus Ihrer Sicht die Bewertung zum historischen Vergleich?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann erst einmal nicht nachvollziehen, warum die Aussage, die Zulassungsstudie ist nahe an der Versorgungsrealität, eine Begründung für die Verwendbarkeit eines historischen Vergleichs ist. Denn die Frage ist doch, ob die Kollektive, die in den Studien für den historischen Vergleich herangezogen worden sind, mit dem Kollektiv der Zulassungsstudie vergleichbar sind, völlig unabhängig davon, ob es Versorgungsrealität ist oder nicht. Man müsste sich also diese Studien anschauen. Sie haben, Herr Schadendorf, am Anfang völlig nachvollziehbar gesagt, die größte Evidenz sei eigentlich die randomisierte Studie. Man muss sich also fragen: Wieso wird hier eigentlich ein historischer Vergleich in einer Situation herangezogen, in der man eine randomisierte kontrollierte Studie hat? Mit dem historischen Vergleich hinterfragt man im Grunde genommen die Validität der eigenen Zulassungsstudie; denn wenn an dieser Stelle gesagt wird, der Dacarbazin-Arm schneidet im Grunde genommen erheblich besser ab, als man es erwarten würde, was bedeutet das denn konkret für Ihre Studie? Ist die schlecht durchgeführt worden? Ich würde bezweifeln, dass sie schlecht durchgeführt worden ist. Ist es möglicherweise ein Patientenkollektiv, das in unbekannt prognostischen Faktoren unterschiedlich ist? Bei bekannten gibt es übrigens Unterschiede zu den von Ihnen identifizierten Studien, teilweise im Alter, teilweise im ECOG-Status. Wenn es so ist, dass es in unbekannt prognostischen Faktoren so ist, dann überschätzen Sie natürlich nicht nur den Dacarbazin-Effekt, sondern, denn das gilt für die gesamte Studie, dann überschätzen Sie natürlich auch den Effekt von Vemurafenib. In der Gesamtheit ist also das, was aus der randomisierten Studie Vemurafenib vs. Dacarbazin resultiert, die valideste Aussage, die Sie treffen können.

Herr Ruof hat in seinem Eingangsstatement darauf hingewiesen, dass der G-BA die Formulierung „konservative Schätzung“ verwendet hat. Das hat der G-BA allein auf das Cross-over bezogen. Der erste Datenschnitt hat gar nicht das Problem eines Cross-overs zu Vemurafenib. Das heißt, die ursprüngliche Schätzung, die Sie dort mit dem ersten Datenschnitt gemacht haben, ist die valideste Schätzung, die Sie haben können. Die wird weder durch spätere Datenschnitte verbessert, man sieht auch, dass sich der Effekt eher verkleinert. Es ist also nachvollziehbar, dass man sagt, hier findet möglicherweise eine konservative Schätzung in späteren Datenschnitten statt. Aber selbstverständlich ist das die beste Schätzung und viel besser, als wenn man versucht, noch einen historischen Vergleich heranzuziehen, der ganz viele Krücken hat und bei dem man auch in keiner Weise von irgendeinem dramatischen Effekt sprechen kann. Man redet hier von wichtigen, aber nicht im Sinne von methodisch-dramatischen Effekten eines Unterschieds von vier Monaten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Schadendorf, möchten Sie darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Gerne. – Die Situation, wie sie sich beim Melanom in der Therapie mit dem DTIC darstellt, ist in meinen Augen relativ einfach, weil DTIC eine Substanz ist, die wir in den letzten Jahren quasi als Referenzsubstanz für unsere Patienten in der klinischen Versorgung als auch in klinischen Studien eingesetzt haben. Auch die Auswertungen, die dazu existieren, bis hin zu einem Cochrane-Review zur Systemtherapie mit DTIC beim Melanom, liegen vor, auch eine ganze Reihe von Metaanalysen, die ganz eindeutig den Effekt – man muss eher sagen: den fehlenden Effekt – von DTIC zeigen. Ich hatte bereits auf die Einschränkungen hingewiesen, aber die Ergebnisse im Vergleich zu dem Cochrane-Review als auch zu den Metaanalysen, die vorliegen, sind sehr gut in Beziehung

zu setzen und auch sehr gut indirekt in Beziehung zu dem Effekt zu setzen, der jetzt mit Vemurafenib zu erzielen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Einfach nur noch einmal der Hinweis: Mit dieser Vorgehensweise der Studie ist im Dacarbazin-Arm dieses Ergebnis beobachtet worden. Mit dieser Überlegung stellen Sie die Zulassungsstudie infrage. Man muss es ganz klar sagen: Wenn Sie dem Dacarbazin-Arm in seinen Ergebnissen nicht trauen, gibt es keinen Grund dafür, zu sagen, ich traue dem Dacarbazin-Arm nicht, aber dem Vemurafenib-Arm. Sie müssten einmal erklären, was anders gemacht worden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Punkt eins. Wir denken, dass die Studie sehr gut gemacht war und dass sie nicht Gegenstand dieser erneuten Nutzenbewertung sein sollte. Punkt zwei. Wir stimmen mit Ihnen vollkommen überein, dass der erste Datenschnitt der am wenigsten verzerrte war. Das heißt, die Hazard Ratio von 0,37, das heißt die 63-prozentige Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit, war das unverzerrte Maß und sollte der Nutzenbewertung zugrunde liegen. Deshalb hat uns bei der Darstellung in dem Beschluss auch gestört, dass alle Datenschnitte qualitativ gleichwertig zitiert wurden. Es sollte aus unserer Sicht ganz klar qualifiziert werden, dass der erste Datenschnitt der unverzerrte und der maßgebliche ist. So hatten wir argumentiert. Wir freuen uns, dass wir hier offensichtlich in einer Linie mit dem IQWiG sind.

Weiter hatten wir argumentiert, dass in einer Situation, wo ein unabhängiges Drug Safety Monitoring Board empfiehlt, einen Cross-over durchzuführen, und Zulassungsbehörden – auch das BfArM – im Nachhinein bestätigen, dass man gegen Dacarbazin keine Studien mehr machen kann, dies als Beleg gewertet werden soll. In einer Situation, in der wir keine zweite Studie mehr machen können, ist die bestmögliche Annäherung an eine, ich sage einmal, Vertiefung der Evidenz ein historischer Vergleich. Da ist uns wichtig, dass der ja vom G-BA empfohlen wurde. Der kam nicht auf unsere Empfehlung zustande, sondern auf Empfehlung des G-BA. Das haben wir entsprechend durchgeführt, ich denke, auch methodisch korrekt durchgeführt; der Kollege wird gleich noch darauf eingehen. Das sollte aus unserer Sicht als zusätzliche Evidenz zum einen und hinsichtlich der Effektivität als zusätzliches Maß der Effektivität auch honoriert werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich darf und kann und will das Ergebnis von Beratungen an dieser Stelle nicht vorausnehmen, aber das sind in der Tat Themen, mit denen sich der Unterausschuss in der nachfolgenden Beratung intensiv beschäftigen muss: Wie sieht es mit den Datenschnitten, mit dem Verzerrungspotenzial und mit angeregten historischen Vergleichen und, und, und aus? Ich will nur deutlich machen, die Themen sind alle schon richtig angekommen, die andere Frage ist nur, welche Schlüsse man daraus zieht. Aber es ist nicht meine Aufgabe, an dieser Stelle schon Schlüsse daraus zu ziehen. – Herr Knoerzer, Sie wollten ergänzen.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Kaiser, wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie im Grunde drei Punkte aufgemacht. Der erste Punkt ist: Welchen Evidenzgrad hat der historische Vergleich gegenüber einer RCT, einer randomisierten kontrollierten Studie? Ich den-

ke, da sind wir beieinander. Ein RCT hat natürlich einen viel höheren Evidenzgrad als ein historischer Vergleich. Hat deswegen der historische Vergleich überhaupt keine Evidenz? Da wäre unsere Sicht der Dinge: ganz klar nein. Er hat eine, sie ist nur geringer.

Stellt ein solcher historischer Vergleich die Validität der Studie infrage? Da bin ich bei Herrn Ruof: Nein, er liefert zusätzliche Evidenz. Genau so würde eine zweite Studie, wenn sie denn möglich gewesen wäre, mit einem leicht anderen Ergebnis die Validität der Studie auch nicht infrage stellen. Die Natur streut, das wissen wir alle, und dem müssen wir uns irgendwie stellen.

Der dritte Punkt war die Frage nach den Confoundern oder möglichen beeinflussenden Faktoren. Da haben Sie recht, ein historischer Vergleich steht und fällt unter anderem damit, dass man versucht, möglichst alles, was an, ich sage einmal, Unähnlichkeiten zwischen der Studie besteht, die man betrachtet, und den Studien, die man historisch heranzieht, auszuräumen. Da wird es aus der Natur der Sache bezüglich der Demographie immer leichte Unterschiede geben. Die Frage ist: Betrachten wir eine solche Studienpopulation immer noch als medizinisch äquivalent? Das kann ich als Statistiker natürlich nicht beantworten. Wir haben es deswegen an ein externes Gremium mit der Bitte gegeben, zu sagen: Welche dieser Populationen sind medizinisch äquivalent zu unserer Studie?

Es gibt eine Reihe weiterer Faktoren, die wir zusätzlich abzu prüfen versucht haben; das wissen Sie, ich brauche es jetzt nur anzureißen. Es geht darum, ob der Mutationsstatus einen Einfluss auf den Dacarbazin-Effekt haben könnte, die Hirnmetastasen – das haben wir gezeigt – haben einen, und natürlich ist es so, dass die Therapiesequenz, die sich nach dem Cross-over ergibt, schon dazu führen kann, dass die Effekte unterschiedlich sind. Insofern war das der Versuch, zu erklären, warum wir glauben, dass dieser historische Vergleich weiterhin seine Berechtigung hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe für mich ein bisschen den Eindruck, dass ich hier in einem Sumpf bin, von dem ich nicht wusste, dass er da ist. Sie haben drei Studien von fast 2.000 Patienten aufgeführt, die alle in den letzten Jahren gegen Dacarbazin durchgeführt worden waren. Das sind jeweils die Zulassungsstudien, auch für Ipilimumab, Yervoy, das hatten Sie hier, Dabrafenib haben Sie in ein paar Wochen auf der Tagesordnung, Trametinib steht noch aus. Es kommt in allen Studien heraus, dass Dacarbazin zwischen 5 und 10 Prozent Remissionen macht. Es gibt eine minimale Varianz. Es kommt heraus, dass die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit um 2 Monate liegt, zwischen 1,5 und höchstens 2,5 Monaten. Mehr weicht das nicht ab. Das sind Studien, die in unterschiedlichen Teilen der Welt durchgeführt wurden. Ich hätte gar nicht bezweifelt, dass die Dacarbazin-Daten so valide sind, dass man sie nehmen kann. Ich sehe wenig Varianz. Wenn bei 2.000 Patienten so wenig Varianz da ist, kann man doch einen historischen Vergleich machen.

Ich persönlich – ich habe es in meiner Stellungnahme höflich geschrieben – habe es für eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme gehalten. Ich zweifle nicht, dass der Vergleichsarm so ist, wie er ist. Das Dacarbazin ist wenig effektiv, und deshalb empfehlen wir es – Herr Schadendorf hat es gerade gesagt – in verschiedenen Leitlinien auch nicht mehr. Ich finde, die kritischere Frage ist: Ist die Datenlage stark genug, um zu sagen, um wie viel besser Vemurafenib da ist? Wir hatten gedacht, wenn man 50 Prozent gegen 5 Prozent Remissionsrate hat, dann ist es wirksam, und wenn die Zeit des progressionsfreien Überlebens dreifach länger

ist, ist es ein wirksames Präparat. Wir hatten auch darauf hingewiesen – ich habe es in der Einleitung schon gesagt –, Herr Vöcking: Es ist schwierig, jetzt so etwas zu wiederholen, weil wir eine solche Studie inzwischen nicht mehr machen können, weil wir einen Patienten nicht nur noch gegen Dacarbazin losen dürfen. Wir dürfen Dacarbazin nicht mehr machen, wir hätten Angst, dass er in den ersten drei Monaten verstirbt, in dem dann falschen Arm, und wir können heute nicht mehr verbieten, die anderen zugelassenen Präparate zu nehmen. Das heißt, wir können ihm danach keine wirksame Postprogressionstherapie verbieten. Wir stehen im Moment in der Situation, dass auch Sie mit den Daten entscheiden müssen. Ich glaube, Dacarbazin ist der richtige Vergleichsarm. Man muss gucken: Sind die Daten mit dem frühen Datenschnitt ausreichend gut, um zu belegen, ob und in welcher Wertigkeit der Nutzen von Vemurafenib da ist? Ich glaube, wir können das Rad dazu nicht mehr zurückdrehen. Es ist aber eine Grundfrage, ob der Vergleichsarm geeignet ist. Die sehe ich nicht. Da habe ich bei anderen Präparaten größere Zweifel. Hier sehe ich es nicht, dafür sind die Daten bei allen Vergleichen mit Dacarbazin zu einheitlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Das war das, was ich eben versucht habe deutlich zu machen. Erwarten Sie von mir jetzt keine Positionierung. Ich gehe aber schon davon aus, dass sich der Ausschuss mit den von Ihnen angeschnittenen Themen – ich meine jetzt nicht das Thema Arbeitsbeschaffungsmaßnahme; auch das Thema historischer Vergleich war im Grunde ernsthaft gemeint – beschäftigen muss. Ich greife nicht vor, zu welchem Ergebnis man kommt, aber es sind sicherlich Aspekte, die geistig bewegt werden müssen.

Ich hätte, Herr Professor Wörmann, an Sie eine Frage. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig gelesen habe, auch die Zusammenfassung, so gibt es eine Aussage – ich zitiere –: Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch Cross-over und möglicherweise auch durch wirksame Zweit- und Drittlinientherapie nur eingeschränkt bewertbar. – Wie darf oder muss ich das jetzt verstehen? Ist das positiv, ist das negativ, oder wie soll ich das verstehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Melanom ist für Methodiker ganz unglücklich, weil zeitgleich drei neue Präparate entwickelt worden sind. Es ist so schön sauber, wenn ein neues Präparat kommt. Beim Schilddrüsenkarzinom nimmt man dann das neue, es gab nichts anderes, dann ist das eine saubere Datenlage. Was Sie jetzt haben, sind zwei Variablen, die schwer beurteilbar sind. Das eine ist der Cross-over. Cross-over bedeutet im Prinzip frühe Therapie mit einem Präparat gegen späte Therapie, weil es im Kontrollarm nach Dacarbazin eingesetzt worden ist und im Prinzip eine Kombination Dacarbazin plus später Vemurafenib getestet wurde. Das ist eine Variable. Da gibt es ein paar Methoden, Rank Preserving Test, um das auszurechnen, die aber von Methodikern alle als nicht wirklich valide angesehen werden. Das Zweite ist: Sie haben den Einfluss der Postprogressionstherapie. Ipilimumab macht eine Verlängerung der Lebenszeit und der Zeit des progressionsfreien Überlebens. Wir müssen davon ausgehen, dokumentiert oder nicht, dass Patienten das dann auch bekommen haben.

Das heißt, Sie haben bei dieser zeitgleichen Entwicklung zwei Variablen, die, wenn ich das richtig verstehe – Herr Kaiser darf mich korrigieren –, im Grunde nicht komplett herausrechenbar sind, weil es Variablen sind, die man dem Patienten aber nicht vorenthalten kann. Wir können nicht mit Meerschweinchen arbeiten. Wenn wir in unseren Breitengraden mit Patienten arbeiten, dann können wir es nicht anders machen, als denen die Therapien so anzubieten. Das heißt, Sie müssen wirklich zu einer Entscheidung kommen: Ist das, was wir

an Remissionsrate haben – ich glaube, es ist als Endpunkt dünn –, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht ein valider Endpunkt? Wir haben es so bewertet. Wir haben hier wenige Therapien mit einer Hazard Ratio von 0,26 gesehen, die so dramatische Unterschiede zugunsten eines Präparats zeigen.

Für uns ist also Vemurafenib heute Standardtherapie. Man muss in diesem Zusammenhang, weil es auch um negative Endpunkte geht, vielleicht sagen: Wir halten es für ein extrem gut verträgliches Präparat. Die Angst vor Zweitkarzinomen, die wir damals in der Anhörung geäußert haben, hat sich als äußerst beherrschbar herausgestellt. Ich kenne inzwischen eigene Patienten, die ich behandle, auch off label mit anderen Indikationen. Die Patienten merken kaum, dass sie das Präparat nehmen. Es ist extrem gut verträglich, und es hat eine hohe Remissionsrate. Wir halten es für wirksam.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Gibt es noch andere Fragen vonseiten der Bänke? – Herr Müller.

Herr Müller: Weil Sie das angesprochen haben, Herr Professor Wörmann. Gibt es Erfahrungen vonseiten der Firma, wie ist Ihr neuer Datenstand zum Auftreten der Zweittumoren, welche Maßnahmen müssen in der Versorgungspraxis gemacht werden, um diese Patienten früh zu detektieren? Gibt es vielleicht neue Raten? Sie hatten von den 5.000 Patienten gesprochen, die Sie unter Beobachtung haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Zunächst einmal, denke ich, sollte man zwischen den häufig auftretenden und den ganz seltenen Neoplasien unterscheiden. In erster Linie treten, was Neoplasien angeht, kutane Neoplasien auf. Es sind summa summarum über alle Studien und die Erfahrung in der Therapierealität etwa ein Fünftel der Patienten, die im Verlauf der Therapie irgendwann einen Hauttumor unter der Therapie entwickeln. Es ist so, dass diese Patienten diese Tumoren in der Regel nach sechs bis acht Wochen – da ist der Peak zu sehen – entwickeln, in erster Linie bei Zelboraf an den lichtexponierten Arealen, das heißt, wo die Haut schon lichtvorgeschädigt ist und andere Mutationen, RAS-Mutationen, durchaus schon aufgetreten sein können und es im Prinzip durch die Therapie mit Zelboraf zu einer gewissen Aktivierung kommt. Wenn man sich diese Neoplasien näher anschaut, so ist anzumerken, dass das in der Regel Neoplasien sind, die praktisch den gutartigsten Grad, also G1, in der Differenzierung haben. Sie sind durch eine einfache klinische Untersuchung leicht erkennbar. Sie sind darüber hinaus leicht behandelbar, und sie sind kurativ behandelbar, indem sie exzidiert werden, das heißt unter einer lokalen Betäubung entnommen werden, dann auch feingeweblich untersucht werden. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Natürlich gilt es, am Anfang die Patienten darüber aufzuklären, dass so etwas passieren kann, um hier auch die Aufmerksamkeit zu schärfen.

Keiner der Patienten hat durch diese Tumoren in irgendeiner Weise weiter gelitten. Das heißt, dass hier ein Nachweis gewesen wäre, dass so etwas metastasiert, ist nicht der Fall. Das ist der Hauptpunkt, kann man sagen, was die Neoplasien angeht. Das ist jetzt in der Therapierealität genauso zu werten wie in der BRIM3-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Paetzold. – Herr Müller.

Herr Müller: Sie haben jetzt von den häufigen gesprochen, aber in den Fachinformationen und in der ersten Beratung hier hatten wir auch die eher selteneren Varianten, die dann doch eingehendere Untersuchungen insbesondere der Schleimhäute bedingen. Es wäre jetzt interessant, wie Ihre Erfahrungen mit der größeren Population sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Bei den nicht kutanen Plattenepithelkarzinomen gab es keine unberechtigte Besorgnis, dass das auftreten kann. Innerhalb der jetzt zu überblickenden 15.000 Patienten sind summa summarum zwei Patienten aufgetreten, die ein sogenanntes nicht kutanes Plattenepithelkarzinom entwickelt haben. Das waren zwei Fälle, die über eine teilweise lange Zeit Vemurafenib eingenommen haben. Ein Patient hat ein Zungengrundkarzinom entwickelt und ein anderer Patient ein Tonsillenkarzinom. Ein Patient war Risikopatient insofern, als er Raucher war und auch einen positiven HPV-16-Status hatte. Das sind die sogenannten nicht kutanen, die bislang aufgetreten sind und sich mittlerweile dadurch, dass sie aufgetreten sind, natürlich auch in der Fachinformation wiederfinden. Vorsichtsmaßnahmen, die gemacht werden und auch in der Fachinformation festgehalten sind, sind, dass bei den Patienten vor Beginn der Untersuchung einmal die Haut untersucht wird, dann die Schleimhäute genital, anal und auch die Mundschleimhäute und Übergangsschleimhäute. Bei den Übergangsschleimhäuten wird empfohlen, im Verlaufe der Therapie alle drei Monate zu untersuchen, bei der Haut monatlich. Was die Neoplasien gegebenenfalls im weiteren Schleimhautbereich, das heißt Ösophagus oder auch Bronchien angeht, so ist hier im Rahmen der Staging-Untersuchungen eine Untersuchung des Thorax vorgeschrieben und wird durchaus gemacht. In der Fachinformation ist festgehalten, dass es alle sechs Monate gemacht werden sollte. Insofern ist hier gegeben, dass die Überwachung der Patienten engmaschig erfolgen sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Paetzold. – Professor Schadendorf, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde das Statement von Frau Dr. Paetzold gerne um einen weiteren Aspekt ergänzen. Wenn wir mit Chemotherapeutika behandeln, was Standard in der onkologischen Therapie ist, sollte wir nicht vergessen, dass jedes dieser Chemotherapeutika tatsächlich mutagen ist, das heißt krebserregend in der Art und Weise, wie wir die Substanzen einsetzen. Dies ist in den Langzeitfolgen von Krebsüberlebenden durchaus zu sehen, wenn Krebspatienten, die intensiv mit Chemotherapeutika behandelt worden sind, lange genug leben. Die Situation bei einer zielgerichteten Therapie mit Vemurafenib ist eine andere. Vemurafenib ist wie andere selektive BRAF-Inhibitoren nicht mutagen. Das, was an Neoplasien jetzt auftritt, ist quasi eine Aktivierung des Signalwegs, der praktisch gehemmt wird. Wenn dort bereits Mutationen vorliegen, zum Beispiel an der Haut durch die Sonnenbestrahlung, dann führt es durch die Vorschädigung an der Haut oder an den Schleimhäuten zu akzeleriertem Wachstum dieser Zellen und damit praktisch zum Auftreten der Tumoren. Das ist ein Mechanismus, der durch den Wirkungsmechanismus, aber nicht durch eine mutagene Wirkung der Substanz bedingt ist. Es ist wichtig, dies im Auge zu behalten. Deswegen sollten Patienten, die einen BRAF-, einen NRAS- oder überhaupt einen RAS-mutierten Tumor hatten, die durchaus in seltenen Fällen zum Beispiel im Darm oder in der Lunge vorkommen können, nicht mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wer-

den, um dort kein größeres Risiko einzugehen, auch bedingt durch den Wirkungsmechanismus von BRAF. Aber, wie gesagt, keine mutagene Wirkung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Ergänzung. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich hätte eine Nachfrage zu dem Komplex der Information aus den Pharmakovigilanzdaten. Wir haben jetzt die Neoplasien berührt. Mich würde interessieren, was Sie für Informationen zum Auftreten von malignen Melanomen unter Therapie haben. Ein Bereich, den wir noch nicht angesprochen haben, der aber vielleicht auch von Relevanz ist, ist die QT-Zeit-Verlängerung. Können Sie da noch weitere Daten zur Pharmakovigilanz bezüglich der Grundlagen nach Zulassung liefern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold, antworten Sie darauf?

Frau Dr. Paetzold (Roche): Zunächst zu Ihrer Frage zu den Melanomen. Unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren ist es zur Neuentwicklung von malignen Melanomen gekommen. Das waren Tumoren, die keine BRAF-Mutation aufwiesen, sondern eben auch durch eine, wie von Professor Schadendorf erläutert, „Vorschädigung“, eine Überaktivierung, eine Mutation schon innerhalb des Signalwegs zustande gekommen sein können. Es finden sich in manchen Melanomen, die entstanden sind, zum Beispiel eben auch aktivierende RAS-Mutationen, die eine paradoxe Aktivierung innerhalb einer pigmentierten Läsion zeigen.

Zu den untersuchten Läsionen. Bei der BRIM3-Studie sind insgesamt acht bösartige pigmentierte Läsionen aufgetreten. In der weiteren Untersuchung, zum Beispiel bei der großen Sicherheitsstudie, bei dem sogenannten EAP-Programm, wurden 18 maligne Melanome diagnostiziert, zwei, die als Zweittumoren aufgetreten sind. Die regelmäßige Überwachung der Haut ist ganz entscheidend. Es gibt Untersuchungen dazu, dass diese Melanome zu fast 50 Prozent sogenannte In-situ-Melanome sind, also ganz frühe Formen, und ein ganz, ganz kleiner Teil dieser Melanome sind Melanome, die über 1 mm Tumordicke haben. Die werden dann entsprechend der Melanomtherapie in einer solchen Situation exzidiert. – Das ist der aktuelle Stand zu den malignen Melanomen.

Hinsichtlich der QT-Zeit-Verlängerung ist unter BRAF-Inhibitoren beschrieben worden, dass eine QT-Zeit-Verlängerung auftreten kann. Die Ursache ist zum einen darin zu suchen, dass manche Patienten vielleicht unerkannt eine QT-Zeit-Verlängerung per se haben. Bei diesen Patienten sollte auch, so steht es in der Fachinformation, vor der Therapie ein EKG gemacht werden, um diese Patienten überhaupt zu detektieren. Wenn jemand ein Long-QT-Syndrom hat, dann sollte er keine Therapie mit Zelboraf erhalten. Wenn der Patient Medikamente nimmt, die per se schon die QT-Zeit verlängern können oder bei denen auch Interaktionen zwischen Zelboraf und dem Medikament auftreten – das kann zum Beispiel ein Antihistaminikum, also ein Antiallergikum, sein, und dann wird Zelboraf dazu gegeben –, kann es auch zu QT-Zeit-Verlängerungen kommen. In der BRIM3-Studie sind 3 Prozent QT-Zeit-Verlängerungen aufgetreten. Dann gibt es ganz klare Vorgaben, wie die Medikation zu reduzieren ist und auch wie das EKG zu wiederholen ist. Selbst wenn ich die Medikation herunterfahre und dann unter Umständen wieder erhöhe, gibt es hier ganz klare Richtlinien, wie ich es überwache. Wie gesagt, 3 Prozent der Patienten hatten eine QT-Zeit-Verlängerung, aber das hat nicht dazu geführt, dass alle Patienten die Therapie aufgrund QT-Zeit-Verlängerung beenden mussten. Es wurde mittels Anpassung der Dosis gemanagt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Zentner: Ich habe zwei kurze Nachfragen. Sie bezogen sich jetzt für den Bereich maligne Melanome auf pigmentierte. Gibt es auch Daten zu nicht pigmentierten, sind da Fälle aufgetreten? Meine zweite Frage. Sie bezogen sich bei der QT-Zeit-Verlängerung auf die BRIM3-Studie. Laufen da noch andere Studien? Laut dem Risk Management Plan sind auch Kohortenstudien und Ähnliches geplant. Haben Sie darüber hinaus noch Informationen, was die QT-Zeit-Verlängerung angeht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Noch einmal zu den Melanomen. Soweit mir bekannt ist, sind das keine amelanotischen Melanome gewesen, sondern durchgehend pigmentierte Melanome. Die amelanotischen sind nur eine Subgruppe. In den Untersuchungen, die mir vorliegen und die ich im Kopf habe, sind keine amelanotischen Melanome aufgetreten.

Hinsichtlich der QT-Zeit können wir uns zum einen auf die BRIM3-Studie konzentrieren, zum anderen auf das große Sicherheitsprogramm, in dem über 3.000 Patienten behandelt worden sind. Hier hat sich das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung nicht geändert. Darüber hinaus können wir das auch aus den Berichten, die wir spontan bekommen, ersehen. Wir können etwa 5.000 Patienten überblicken, bei denen sich die QT-Zeit-Verlängerung in dem Rahmen bewegt wie in der BRIM3-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Paetzold. – Herr Professor Weichenthal, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich wollte eine kurze Ergänzung machen, um die Zahlen zum Melanom einordnen zu können. Wir wissen aus unseren Nachsorgestudien, dass die Melanompatienten per se ein erhöhtes Risiko haben, Melanome zu entwickeln. Je nach Phase, die wir beobachten, liegt das Risiko bei über 1 Prozent pro Jahr. Insofern ist diese Rate natürlich keine eklatant vermehrte im Vergleich zu diesen Zahlen. Da ist es genauso, wie es hier beobachtet wurde. In der Nachsorge entdeckte Melanome sind tatsächlich überwiegend in einem kurativen Stadium entdeckt. Insofern gilt für die eigentlich dieselbe Einschätzung wie für die anderen kutanen Neoplasien, die man unter Vemurafenib entdecken kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, herzlichen Dank. – Herr Professor Ruof, haben wir etwas Wesentliches übersehen oder nicht gehört? Sie reichen da a) Zettel herum, und ich habe b) den Eindruck, dass wir noch irgendetwas von Ihnen hören.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Nein. Wir haben gerade noch geprüft, was Herr Weichenthal eben bestätigt hat. Die 18 Patienten mit sekundärem Melanom sind alle reversibel gewesen, das heißt, es ist exzidiert und damit kuriert worden. Das heißt, an der Einschätzung des Sicherheitsprofils als identifizierbar behandelbare und reversible Störung hat sich damit nichts geändert. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Information. – Gibt es weitere Anmerkungen, Fragen? Herr Kaiser, Sie hatten signalisiert, Sie haben noch Fragebedarf.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber zum vorherigen Komplex. Zum historischen Vergleich hätte ich noch eine Nachfrage an den Hersteller. Warum haben Sie diesen Vergleich zur berechneten oder geschätzten Einjahresüberlebensrate gemacht? Sie haben in Ihrer Studie sehr wenig Datenmaterial für diesen Zeitpunkt. Sie haben nach acht Monaten bereits fast keine Patienten, nur sehr wenige, unter Risiko. Dies gilt insbesondere für den ersten Datenschnitt, bei dem man sagen muss, dass er gegebenenfalls ein unverzerrter Datenschnitt ist, wie wir das genauso wie Sie einschätzen. Daraus dann eine Einjahresüberlebensrate zu prognostizieren, ist natürlich sehr kritisch. Das sieht man auch an Ihren Überlebenskurven. Im Dacarbazin-Arm passiert nach acht Monaten fast nichts mehr, es gibt einfach keinen Todesfall mehr. Sie sehen an dieser Stelle, es gibt keinen unter Risiko, und dann tritt auch kein Todesfall auf. Wenn man sich die Kurven zu den anderen Vergleichen, den historischen Studien, anschaut, so haben Sie da andere Patienten unter Risiko. Das heißt, da passiert etwas auch noch nach acht Monaten. Wenn Sie das mediane Überleben zwischen den Studien aus dem historischen Vergleich und der Studie, die Sie durchgeführt haben, betrachten, so gibt es überhaupt keinen relevanten Unterschied bezüglich des medianen Überlebens unter Dacarbazin in Ihrer Studie und dem historischen Vergleich. Ihre Grundaussage, die Wirksamkeit von Dacarbazin ist in Ihrer Studie eventuell überschätzt worden, beruht im Grunde genommen nur auf Ihrer sehr unsicheren Extrapolation der eigentlich nur vorhandenen Achtmonatsdaten auf eine Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit. Wenn Sie die mediane Überlebenszeit nehmen, haben Sie überhaupt keinen Unterschied.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Knoerzer, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich fange allgemein an, komme aber auch noch zu Ihrem speziellen Punkt. – Warum haben wir die Einjahresüberlebensrate genommen? Methodisch bedingt, konnten wir keine Hazard Ratios berechnen. Das ist klar. Wir haben den Median nicht verwandt, weil er aus unserer Sicht ein Maß ist, das Nachteile mit sich bringt; die sind breit publiziert, das muss ich hier nicht alles aufrollen. Wir haben die Einjahresüberlebensrate genommen, weil vor einem Jahr die Diskussion darüber war, dass die Hazard Ratio als relatives Maß wenig zu greifen ist, und die Einjahresüberlebensrate ist quasi ein Maß, das greifbarer darstellbar ist. Es ist ein Unterschied, ob 40 Prozent oder 55 Prozent überleben. Das kann man sich besser vorstellen als eine Hazard Ratio. Dies ist der Grund, warum wir das so genommen haben.

Jetzt ganz kurz zu den Datenschnitten. Wir haben für die maximale Fairness nicht die Daten aus dem Datenschnitt genommen, sondern wir haben für die BRIM3-Studie genau wie für alle anderen historischen Studien die Daten aus der Kaplan-Meier-Kurve extrahiert. Insofern war das ein etwas späterer Zeitpunkt. Wir haben also auch noch Daten, die über die Achtmonatsdaten aus dem ersten Datenschnitt hinausgehen. Dies zum Hintergrund, dass wir nicht anfangen wollten, Äpfel und Birnen zu vergleichen.

Sie haben drittens auf den medianen Unterschied abgestellt. Das ist korrekt. Der mediane Unterschied beträgt im historischen Vergleich zusätzlich nicht null, wie Sie es dargestellt haben, sondern etwa 1,3 Monate. Das kommt einem jetzt erst einmal nicht viel vor, aber der mediane Unterschied wird durch den Grad des Überlebens im Vergleichsarm getrieben. Ist der deprimierend kurz, wie es bei Dacarbazin der Fall ist, ist es ganz schwierig, große mediane Unterschiede zu erstellen. Daher kommt es.

Um es abzubinden: Wir haben die Einjahresüberlebensrate als greifbareres Maß genommen, wir haben nicht den ersten Datenschnitt genommen, sondern, um nicht Äpfel mit Birnen zu vergleichen, die Kaplan-Meier-Kurven für unsere wie für alle anderen Studien digitalisiert und extrahiert. Dieser Effekt ist bedingt durch den Nachteil, den der Median mit sich bringt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Knoerzer. – Ich nehme es jetzt einfach einmal so zur Kenntnis. Zu bewerten hat es der Ausschuss insgesamt. – Gibt es weitere Fragen? Ich glaube, wir können zum Abschluss kommen. Die wesentlichen Themen haben wir abgearbeitet. Ich sehe keinen weiteren Fragenbedarf. Herr Professor Ruof, Sie kennen die übliche Praxis beim G-BA. Der pU hat, wenn er möchte, am Schluss die Gelegenheit, ein Resümee aus seiner Sicht zu ziehen, und das andere ist der Bewertung des Ausschusses überlassen. Sie haben das Wort, wenn Sie wollen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Vielen Dank, auch für die Diskussion. – Zusammenfassend aus unserer Sicht die wichtigen Punkte. Zum einen haben wir alle vom G-BA gewünschten Daten nachgeliefert, um zu einem unbefristeten Beschluss zu kommen. Zum anderen ergibt der aktualisierte Datenschnitt der BRIM3-Studie wenig neue Erkenntnisse. Der historische Vergleich ist aus unserer Sicht wichtig, auch im vorliegenden Kontext. Es gibt keine andere Möglichkeit, weitere Evidenz in diesem Setting zu generieren. Das Drug Safety Monitoring Board hat gebeten, die Patienten zu switchen, und die Zulassungsbehörden sagen, weitere Studien in diesem Setting gegen Dacarbazin sollten nicht durchgeführt werden. Deshalb denken wir, dass wir im Kontext der BRIM3-Studie plus des historischen Vergleichs die maximal mögliche Evidenz generiert haben, und betrachten das als einen Beleg im Sinne der Evidenzkategorien. Im Sinne der Effektivität stimmen wir mit dem IQWiG überein, dass die Hazard Ratio von 0,37 den unverzerrten Parameter darstellt. Damit tritt eine 63-prozentige Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Das ist aus unserer Sicht erheblich. Wir haben versucht, das durch das plastischere Maß der Einjahresüberlebensrate zu konkretisieren und fassbarer zu machen, mit der sich ein 18-prozentiger Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen darstellt. So weit kann man sich versuchen anzunähern. Wir betrachten das als einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich des Safety-Profiles haben wir die Datenlage diskutiert. Es gibt aus unserer Sicht keinen Anhalt, anzunehmen, dass neue, nicht reversible oder nicht behandelbare Nebenwirkungen aufgetreten sind. Alles, was aufgetreten ist, entspricht demjenigen, was wir aus der BRIM3-Studie kannten. Es handelt sich um identifizierbare, behandelbare und managbare Nebenwirkungen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ruof, für diese abschließende Stellungnahme.

Ich möchte mich bei Ihnen und allen anderen Beteiligten für diese Anhörung bedanken. Ich glaube, sie war erstens wichtig, zweitens sind sämtliche wichtigen Themen noch einmal intensiv erörtert worden. Ich glaube, dass sich der Ausschuss mit all diesen Aspekten wird intensiv befassen müssen, bis hin zu der Frage – das hat der vfa einmal angeschnitten –, wie es bei der – ich nenne es einmal so – Zweitbetrachtung aussieht und welche Evidenzmaßstäbe dort zu greifen haben, dies vor allem vor dem Hintergrund – darauf hat Professor Wörmann hingewiesen –, dass sich die Therapieansätze mittlerweile verändert haben. All dies sind Fragen, mit denen man sich intensiv beschäftigen muss.

Ich bitte abschließend noch zweimal um Entschuldigung, a) dass sich die Anhörung sowieso verzögert hat und b) dass ich persönlich die Diskussion zu einem anderen Punkt nicht früher abgebrochen habe. Ich bitte Sie, Herr Professor Ruof, und alle anderen Anwesenden um Entschuldigung. Ich sage Ihnen zu, es wird beim zweiten Mal nicht wieder vorkommen, jedenfalls nicht zum selben Thema.

(Heiterkeit)

Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen alles Gute und einen guten und insbesondere sicheren und unfallfreien Heimweg.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vemurafenib

Stand: Oktober 2013

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

Vemurafenib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Resektion • Strahlentherapie: Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss vom 2. August 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care • Beschluss vom 6. September 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>Nicht angezeigt.</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>Nicht angezeigt.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (FI Zelboraf® 2013-06)
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (SPC Tafinlar® 2013-09)
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (FI Yervoy® 2012-06)
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (FI Detimedac® medac)
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 Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben 04. Juni 2010), da Antrag auf entspr. Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome), [..] (FI Cecenu® medac, September 2012)
Fotemustin L01AD05 Muphoran®	Behandlung des disseminierten malignes Melanoms, insbesondere bei gleichzeitiger Metastasierung im Gehirn. (FI Muphoran® Servier Österreich) <i>nicht im deutschen Markt</i>
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind. (FI Roferon®-A, April 2013)
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. (FI IntronA®, März 2013)

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vemurafenib

Stand: Oktober 2012

Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:.....	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:.....	4
Literatur:	10

Indikation für die Recherche:

Malignes Melanom.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (Recherche am 15.10.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib (Stand März 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP, und auf die GBA und IQWiG Websites. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der beiden Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update-Recherche ergab 74 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 2 Quellen eingeschlossen (der G-BA Beschluss und der IQWiG Bericht zu Vemurafenib). Zusammen mit der ursprünglichen Recherche, ergab dies 16 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse / IQWiG-Berichte	
<p>G-BA 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. 06.09.2012</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

<p>G-BA 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 – Ipilimumab. 02.08.2012</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>IQWiG. Bericht Nr.133. Vemurafenib. Dossierbewertung. Stand 13.06.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p>
<p>IQWiG. Bericht Nr.130. Ipilimumab. Dossierbewertung. Stand 27.04.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>best supportive care</i>.</p>
<p>Cochrane Reviews</p>	
<p>Crosby T et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.</p>	<p>Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>keine RCTs vorhanden</i>
<p>Sasse AD et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.</p>	<p>Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie</i> • <i>increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate and toxic effects were increased</i>
<p>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</p>	
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NHS, 2006.</p>	<p>“Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review”</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. best supportive care. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival</i>

Leitlinien	
<p>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.</p> <p>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.</p> <p>SIGN. Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.</p> <p>Marsden JR et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (die Qualität/Methodik der Empfehlungen ist nicht nachvollziehbar).</i> • <i>Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II). Es werden lediglich Responderaten benannt. Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer.</i> • <i>Empfehlung: Pateinten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C).</i> • • <i>Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A).</i> • <i>Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon Alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A).</i> • <i>U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Revised, Recommendations for metastatic disease:</i> • <i>Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</i>
Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonsige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews	
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.</p> <p>Lui P et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Genannter Standard-Comparator: Best supportive care</i> • <i>Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms</i> • <i>Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie - Kombinationen</i>

Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.

Garbe C et al.

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.

Nashan D et al.

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.

Quirt I et al.

Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Oncologist 2007; 12 (9): 1114-23. /

National Horizon Scanning Centre.

Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007.

- *Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie – Kombinationen*
- *Keine Evidenz für Nutzen einer Chemotherapie im Vgl. zu „best supportive care“*
- *In Anbetracht der moderaten Nebenwirkungen kann eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.*
- *Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie*
- *Goldstandard Dacarbazin*
- *Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie*
- *Evidence indicates that single-agent TMZ has a similar efficacy and toxicity profile to DTIC,*
- *addition of IFN to temozolomide resulted in higher response rates; survival was similar for both treatments, combination was associated with higher toxicity*

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Dabrafenib:

Cochrane Library am 15.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	958
#2	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1722
#3	#1 OR #2: from 2011 to 2012	64

Cochrane Reviews [3] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [48] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [0]

0 Cochrane Reviews, 0 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 12.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#16	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	848
#17	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	87589
#18	Search (#4) AND #17	360
#19	Search (#16) OR #18	928
#20	Search (#16) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	188

#20 46 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 12.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#5	Search guideline*[Title]	43611
#6	Search (#4) AND #5	131
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Practice Guideline; Guideline	72
#9	Search (#6) OR #8	167
#10	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	20

#10 9 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten 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 **74** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib

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, 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.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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. Berlin: G-BA, 2012.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

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/nicemedialive/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.