

Dokumentvorlage, Version vom 30.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 17.02.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Klasse	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klasse
BRAF	Rapidly growing fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
CT	Computertomographie
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrome P450
EKG	Elektrokardiogramm
ERK	Extracellular signal regulated kinase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


<b>Name:</b>	Dr. Jörg Ruof
<b>Position:</b>	Head Value Task Force
<b>Adresse:</b>	Emil-Barell-Straße 1
<b>Telefon:</b>	+49 7624 14-3166
<b>Fax:</b>	+49 7624 14-2487
<b>E-Mail:</b>	joerg.ruof@roche.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration Limited
<b>Anschrift:</b>	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Vemurafenib</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Zelboraf®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE15</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase.

Normalerweise regulieren mehrere ineinandergreifende molekulare Signalwege die Zellteilung und das Zellwachstum bzw. den Zelltod der Pigmentzellen der Haut. Im Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg (MAPK-Signalweg), welcher in gesunden Zellen das normale Wachstum und Überleben der Zelle reguliert, ist BRAF eine Proteinkinase.

Mutationen an Position V600 von BRAF führen zu einer konstitutiven BRAF-Aktivierung, was zu einer Überaktivierung des MAPK-Signalwegs und letztlich zu exzessivem Zellwachstum und Überleben der Pigmentzelle führt.

Durch eine potente und selektive Hemmung der BRAF-V600 Mutation mit einem BRAF-Inhibitor (Vemurafenib) kann die unkontrollierte Zellteilung bzw. das unkontrollierte Zellwachstum unterbunden werden.

Diesem Wirkmechanismus entsprechend gehört Vemurafenib zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Kein anderer Proteinkinase-Inhibitor besitzt derzeit eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit malignem Melanom.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher werden im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ derzeit keine Proteinkinase-Inhibitoren sondern Arzneimittel zur Chemotherapie und Immuntherapie eingesetzt. Die Wirkmechanismen dieser Arzneimittel unterscheiden sich grundlegend vom oben beschriebenen, hochspezifischen Wirkmechanismus von Vemurafenib.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	17. Februar 2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu Vemurafenib für das Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ fand am 26. August 2011 statt (Beratungsanforderung 2011-B-019). Das Ergebnis des Gespräches war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA Verfahrensordnung (5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO):

- Dacarbazin besitzt eine Zulassung im entsprechenden Anwendungsgebiet.
- Derzeit ist Dacarbazin der am besten etablierte Monotherapiewirkstoff zur Behandlung des malignen Melanoms und wird in 53% der Fälle zur Therapie beim malignen Melanom eingesetzt.
- Da sich aus der Prüfung der Therapieoptionen anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA Verfahrensordnung nur Dacarbazin ableiten lässt, entfällt die Prüfung mehrerer Alternativen auf Wirtschaftlichkeit.

Allerdings hinterfragt Roche, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann. Sowohl die bei der Vemurafenibentwicklung mit den

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zulassungsbehörden diskutierte Option einer einarmigen Phase-III-Studie, als auch die Tatsache, dass seitens der Zulassungsbehörden auf ein 'Early Cross Over' gedrängt wurde, zeigt, dass Dacarbazin als nur eingeschränkt wirksame Vergleichstherapie im vorliegenden Fall zu hinterfragen ist.

Dennoch ist Roche mit der Wahl von Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dossier der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### A. Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“

#### Studie NO25026 (BRIM3) randomisierte, offene Phase III-Studie

##### *Gesamtüberleben*

Dieser Endpunkt hat eine hohe Aussagekraft.

Vemurafenib verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Die Hazard Ratio für die Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm beträgt 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) (30. Dezember 2010).

Für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 konnte das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt werden.

Das mediane Überleben für den Datenschnitt vom 03. Oktober 2011 beträgt 13,2 Monate (95% KI: 12; 15) (Dacarbazin: 9,9 Monate (95% KI: 9,1; 12,2); ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten).

##### *Unerwünschte Ereignisse*

Dieser Endpunkt hat eine hohe Aussagekraft (niedriges Verzerrungspotenzial).

Die häufigsten bei der Anwendung von Vemurafenib berichteten Nebenwirkungen beinhalten Arthralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit, Alopezie und Pruritus. Kutane Plattenepithelkarzinome wurden sehr häufig berichtet. Wie hoch der genaue Anteil von kutanen Plattenepithelkarzinomen bzw. von Keratoakanthomen ist, wird aktuell in einer wissenschaftlichen Nachuntersuchung bestimmt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2 und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung.

Die durch Vemurafenib verursachten unerwünschten Ereignisse werden als gut handhabbar eingeschätzt, denn über ein Monitoring und/oder eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung war ein effektives Management der unerwünschten Ereignisse möglich.

Studie NP22657 (BRIM2) nicht randomisierte, nicht vergleichende offene Phase II-Studie

Die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „unerwünschte Ereignisse“ sind sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns.

*Gesamtüberleben*

In der Studie NP22657 (BRIM2) erreichten die Patienten ein medianes Überleben von 15,9 Monaten (95% KI: 11,6; 18,3).

*Unerwünschte Ereignisse*

Alle Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 30\%$ ) waren Arthralgie (67%), Abgeschlagenheit (54%), Ausschlag (52%), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (49%), Übelkeit (37%), Alopezie (36%), Pruritus (30%) und Hautpapillome (30%).

Die Mehrheit der Patienten (73%) hatte mindestens ein unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad  $\geq 3$ , wobei bei 60% der Patienten ein Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung gesehen wurde. Plattenepithelkarzinome der Haut waren gemäß Studienprotokoll als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten.

Die Rate der arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 war bei Patienten  $\geq 65$  Jahre (76%) höher als bei Patienten  $< 65$  Jahre (56%) und bei Frauen höher (65%) als bei Männern (57%).

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

*A. Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“*

*Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit*

Die Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der klinischen Studie NO25026 (BRIM3). Die Studie erfüllt hohe Qualitätsstandards, da Einzelstudienresultate mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikanten, patientenrelevanten Effekten vorliegen. Daher sind die Anforderungen an einen *Beleg* auf einen Zusatznutzen erfüllt.

Für die untergeordnete Fragestellung zur Schätzung des medianen Überlebens unter Vemurafenib wurden die Ergebnisse aus der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) durch die Ergebnisse aus der nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studie NP22657 (BRIM2) gestützt, in welcher das mediane Überleben erreicht ist.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie NP22657 (BRIM2) ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen (Evidenzstufe IV; Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3). Da von einem konsekutiven Patienteneinschluss auszugehen ist, sind die Ergebnisse der Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „unerwünschte Ereignisse“ jedoch aussagekräftig.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren die Beanspruchung eines Zusatznutzens für Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

*Kategorisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens*

Im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mit hohem *therapeutischen Bedarf* stellt die hochsignifikante Differenz für den primären Studienendpunkt „Gesamtüberleben“ im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-) Nutzens dar.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist hoch (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer signifikant ist und eine relative Verminderung des Sterberisikos um 63% ( $p < 0,0001$ ) gezeigt wurde.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. Seitens der FDA wurde der Wert dieses innovativen Therapieverfahrens sogar so hoch eingeschätzt, dass eine Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Studie NO25025 (BRIM3) empfohlen wurde, um auch den Patienten im Dacarbazinearm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zukommen zu lassen.

Diese Ergebnisse unterstreichen zudem den hohen Stellenwert einer zielgerichteten Therapieoption, wie sie Vemurafenib mit der zielgerichteten Hemmung der onkogenen BRAF-Kinase darstellt. Vemurafenib leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### A. Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“

Das maligne Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung, die von den Pigmentzellen der Haut ausgeht. Obwohl weniger als 5% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie weltweit ca. 90% aller mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle.

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Der wichtigste Umweltfaktor ist die UV-Lichtexposition durch Sonnenstrahlen insbesondere in Verbindung mit Sonnenbrand in der Kindheit und Jugend.

Die Prognose der Patienten mit einem malignen Melanom hängt primär von zwei Faktoren ab: der Tumordicke des Primärtumors (das Überleben nimmt mit zunehmender Tumordicke ab) und dem Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen. Wird das maligne Melanom im Frühstadium diagnostiziert, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 98%. Für Patienten im metastasierten Stadium IV ist die Prognose sehr schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 16% und einem medianen Überleben von nur noch ungefähr 6 Monaten.

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Vemurafenib wird folglich zur Behandlung der Patienten mit der schlechtesten Prognose eingesetzt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A. Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weltweit seit Jahren steigend. Seit den 1980er-Jahren haben sich die Erkrankungsraten mehr als verdreifacht. Das maligne Melanom liegt mit 3,2% aller Krebsneuerkrankungen an 8. Stelle bei Männern und mit 4,3% an 6. Stelle bei Frauen.

Da die Mehrheit der Patienten im Alter zwischen 25 bis 65 Jahren erkrankt, ist es, anders als bei den meisten anderen Tumorerkrankungen, wahrscheinlich, dass die Patienten in einer Phase ihres produktiven Arbeitslebens an einem Melanom erkranken.

Alle Therapieoptionen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin (mit Ausnahme von Ipilimumab, bei welchem die Bewertung aussteht) sind als untereinander vergleichbar anzusehen, unspezifisch in ihrem Wirkmechanismus und durch geringe Ansprechraten und beschränkte Verbesserung des Gesamtüberlebens der Melanompatienten gekennzeichnet. Es besteht also ein großer therapeutischer Bedarf nach besseren Therapieoptionen. Diesen Bedarf deckt Vemurafenib für erwachsene Patienten mit „BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ durch eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine hohe Ansprechrate aufgrund der Selektion der Patienten nach BRAF-V600 Mutationsstatus und einem zielgerichteten Wirkmechanismus.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	757 (736-861) <sup>b</sup> 372 <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: In Klammern ist die Schwankungsbreite der GKV-Zielpopulation angegeben, die mittels zusätzlicher Szenarien berechnet wurde. Dies soll die Unsicherheit jeglicher Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet verdeutlichen.

c: Die oben genannte Zahl (757) zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich (ambulant und stationär) im Jahr 2012 behandelten Patienten ist in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet und hier dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

A. Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“

Ein erheblicher Zusatznutzen besteht bei allen Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	erheblich	757 (736-861) <sup>b</sup>  372 <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: In Klammern ist die Schwankungsbreite der GKV-Zielpopulation angegeben, die mittels zusätzlicher Szenarien berechnet wurde. Dies soll die Unsicherheit jeglicher Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet verdeutlichen.

c: Die oben genannte Zahl (757) zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich (ambulant und stationär) im Jahr 2012 behandelten Patienten ist in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet und hier dargestellt.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	57.642 EUR	43.635.138 EUR (42.424.652 EUR – 49.629.926 EUR) <sup>b</sup>  13.848.322 EUR <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.

c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2012 ambulant behandelten Patienten (246) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
43.635.138 EUR (42.424.652 EUR – 49.629.926 EUR) <sup>b</sup>
13.848.322 EUR <sup>c</sup>
a: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.
b: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2012 ambulant behandelten Patienten (246) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	57.642 EUR	43.635.138 EUR (42.424.652 EUR – 49.629.926 EUR) <sup>b</sup>  13.848.322 EUR <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.  
c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2012 ambulant behandelten Patienten (246) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
43.635.138 EUR (42.424.652 EUR – 49.629.926 EUR) <sup>b</sup>
13.848.322 EUR <sup>c</sup>

a: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.  
b: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2012 ambulant behandelten Patienten (246) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin (Detimedac®)	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	764 EUR	578.151 EUR (562.113 EUR – 657.580 EUR)
		Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed®)		923 EUR	698.333 EUR (678.960 EUR – 794.273 EUR)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

### Anforderungen an die Diagnostik

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

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

### Behandlungsdauer

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

### Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

sind zu beachten für:

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

### Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

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

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

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### *Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate*

Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Substanzen erhöhen und Dosisanpassungen sollen erwogen werden.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

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

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

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

*Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme*

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

*Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib*

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

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

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