

Dokumentvorlage, Version vom 30.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vemurafenib (Zelboraf[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.02.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: ATC-Klasse L01XE Proteinkinase-Inhibitoren.....	7
Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können.....	9
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CRAF	Rat fibrosarcoma Isoform C
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozytenantigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
PDGF	Blutplättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rat fibrosarcoma
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
USA	United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vemurafenib
Markenname:	Zelboraf®
ATC-Code:	L01XE15

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9233438	EU/1/12/751/001	Jede Filmtablette enthält 240 mg Vemurafenib	56 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

„Vemurafenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase.“ (1)

Normalerweise regulieren mehrere ineinandergreifende molekulare Signalwege die Zellteilung und das Zellwachstum (Proliferation) bzw. den Zelltod (Apoptose) der Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) (2). Im Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg (MAPK-Signalweg), welcher in gesunden Zellen das normale Wachstum und Überleben der Zelle reguliert, ist BRAF eine Proteinkinase (3).

Innerhalb dieser Signalübertragungswege konnten verschiedene Mutationen identifiziert werden, die an der Transformation normaler Pigmentzellen in maligne Pigmentzellen beteiligt sind. BRAF Mutationen sind dabei die häufigsten Mutationen, die beim malignen Melanom gefunden werden und finden sich bei ca. 50% aller malignen Melanome (4,5,6).

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 (7,8).

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.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Abgrenzung des Wirkmechanismus von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ wird vorgegangen, wie folgt:

1. Abgrenzung von anderen Proteinkinase-Inhibitoren derselben ATC-Klasse (ATC-Klasse L01XE). Keiner der anderen Proteinkinaseinhibitoren hat eine Zulassung im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.
2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können (9). Durch seinen hochspezifischen Wirkmechanismus ist Vemurafenib nicht vergleichbar mit den in der Leitlinie genannten Therapieoptionen zur Monotherapie in diesem Anwendungsgebiet.
3. Abgrenzung von neueren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“. Durch seinen hochspezifischen Wirkmechanismus ist Vemurafenib nicht vergleichbar mit Ipilimumab.

1. Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren

Keines der Arzneimittel der ATC-Klasse L01XE Proteinkinase-Inhibitoren besitzt derzeit eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

Tabelle 2-3: ATC-Klasse L01XE Proteinkinase-Inhibitoren

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01XE01	Imatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(10)
L01XE02	Gefitinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(11)
L01XE03	Erlotinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(12)
L01XE04	Sunitinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen	(13)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	
L01XE05	Sorafenib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(14)
L01XE06	Dasatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(15)
L01XE07	Lapatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom	(16)
L01XE08	Nilotinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(17,18)
L01XE09	Temsirolimus	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(19)
L01XE10	Everolimus	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(20)
L01XE11	Pazopanib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(21,22)
L01XE12	Vandetanib	Noch nicht zugelassen	(23)
L01XE13	Afatatinib	Noch nicht zugelassen	(24)
L01XE14	Bosutinib	Noch nicht zugelassen	(25)
L01XE15	Vemurafenib	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(1)
L01XE16	Crizotinib	Noch nicht zugelassen	(25)
L01XE17	Axitinib	Noch nicht zugelassen	(25)
L01XE18	Ruxolitinib	Noch nicht zugelassen	(25)
L01XE19	Ridaforolimus	Noch nicht zugelassen	(26)

Die Wirkstoffe mit den ATC-Codes L01XE12 – L01XE14 und L01XE16 – L01XE19 befinden sich noch in der klinischen Prüfung und sind dementsprechend weder für den

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

deutschen Markt zugelassen noch erhältlich. Gemäß den im Studienregister clinicaltrials.gov registrierten Studien werden derzeit mit Ausnahme von Axitinib (ATC-Code: L01XE17; Studienidentifikationsnummern: NCT01321437, NCT01174238 und NCT00094107) keine klinischen Prüfungen in der Indikation malignes Melanom für diese Wirkstoffe durchgeführt.

Neben Vemurafenib inhibiert nur der Wirkstoff Sorafenib in dieser Gruppe RAF-Proteinkinasen. Sorafenib ist im Gegensatz zu Vemurafenib ein Multi-Kinase-Inhibitor mit einer nicht-spezifischen RAF Inhibition (blockiert neben der Proteinkinase BRAF auch CRAF sowie die Tyrosinkinase, die in die Signaltransduktion von VEGF und PDGF involviert sind) (27,28). Sorafenib ist aktuell zugelassen für die Behandlung von Patienten mit einem Leberzellkarzinom sowie mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alfa- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für eine solche Therapie nicht geeignet sind (14). Studien der klinischen Phase II und Phase III, in welchen die Wirksamkeit von Sorafenib zur Behandlung des malignen Melanoms geprüft wurde, zeigten keine Überlebensvorteile (28).

Vemurafenib unterscheidet sich durch seinen hochspezifischen Wirkmechanismus von den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe.

2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können (9)

In der europäischen konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des Melanoms werden folgende Wirkstoffe zum Einsatz in der Monotherapie aufgeführt (9):

Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01AX04	Dacarbazin (zweckmäßige Vergleichstherapie (29))	Patienten mit metastasiertem malignem Melanom	(30)
L01AX03	Temozolomid	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(31)
L01AD05	Fotemustin	Keine Zulassung in Deutschland, Import nach §73.3 AMG; in Deutschland besitzt der Nitrosoharnstoff Lomustin (ATC-Code: L01AD02) nur in Kombinationstherapien eine entsprechende Zulassung: Lomustin „[...] wird in Kombinationstherapie eingesetzt: [...]“ – bei bösartigen Tumorerkrankungen der	(32,33)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Haut (metastasierte, maligne Melanome) [...]“	
L01CA03	Vindesin	Als Mono- oder Kombinationstherapie bei [...] malignem Melanom [...]	(34)
L03AB04	Interferon alfa-2a	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumoresektion krankheitsfrei sind.	(35)
L03AB05	Interferon alfa-2b	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.	(36)
L03AC01	Interleukin-2	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ ^a	(37)
a: Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses „Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ ist Interleukin-2 in der zulassungsüberschreitenden Anwendung (Off-Label-Use) beim metastasierten malignen Melanom nicht ordnungsfähig (38).			

Die gemäß Leitlinie (9) einsetzbaren Wirkstoffe in der Monotherapie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ können durch ihre Wirkungsweise in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- Chemotherapie
- Immuntherapie (39).

Chemotherapie

Chemotherapien sind der Standard in der Palliativbehandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms. Sie greifen in den Wachstumszyklus einer Zelle ein. Zellen, die sich in der aktiven Replikationsphase befinden, sind einer Chemotherapie gegenüber empfindlich. Zellen in einer Ruhephase sind gegenüber Chemotherapien unempfindlich. Die Gabe von Chemotherapien in Zyklen soll Zellen in der aktiven Teilungsphase angreifen und ruhende Zellen in die Teilungsphase bringen, um diese in weiteren Zyklen auch zu treffen. Unterschiedliche Chemotherapien greifen dabei an verschiedenen Stellen im Zellteilungsmechanismus an (40).

In der chemotherapeutischen Behandlung des malignen Melanoms kommen im Wesentlichen Alkylanzien und Vinka-Alkaloide zum Einsatz.

Zu den eingesetzten Alkylanzien gehören:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Dacarbazin (ATC-Code: L01AX04; L01AX: andere alkylierende Mittel)
- Temozolomid (ATC-Code: L01AX03; L01AX: andere alkylierende Mittel)
- Fotemustin (ATC-Code: L01AD05; L01AD: Nitrosoharnstoffe, Import nach §73.3 AMG (32); bzw. Lomustin, ATC-Code: L01AD02; L01AD: Nitrosoharnstoffe, Lomustin ist in Kombinationstherapien bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut zugelassen)

Deren Wirkung beruht auf der Bindung von Alkylgruppen an die DNS, wodurch Zellen an der Teilung gehindert werden.

Vinka-Alkaloide sind Mitosegifte, die die Struktur der Mikrotubuli und Mitosespindeln stören (40). Ist deren Funktion beeinträchtigt, kann sich eine Zelle nicht mehr teilen und stirbt ab.

- Vindesin (ATC-Code: L01CA03, L01CA: Vinka-Alkaloide und Analoga)

Die zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzten Wirkstoffe in der Chemotherapie sind unspezifische Wirkstoffe zu Unterbindung der Zellteilung. Sie sind deshalb pharmakologisch nicht vergleichbar mit Vemurafenib.

Immuntherapie

In der Immuntherapie finden Interferon und Interleukin-2 Verwendung in der Therapie des malignen Melanoms. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b ist noch nicht vollständig bekannt (35,36). Zudem ist noch nicht genau geklärt, über welchen Mechanismus die Aldesleukin-vermittelte Immunstimulation zur antitumoralen Aktivität führt (37).

- Interferon alfa-2a/Interferon alfa-2b (ATC-Code: L03AB04 und L03AB05, L03AB: Interferone)
- Interleukin-2 (ATC-Code: L03AC01, ATC-Gruppe: L03AC Interleukine)

Die zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzten Wirkstoffe in der Immuntherapie sind unspezifische Wirkstoffe mit einer noch nicht vollständig bekannten, antitumoralen Wirkung. Sie sind pharmakologisch nicht vergleichbar mit Vemurafenib.

3. Abgrenzung von neueren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“

Ipilimumab ist in der ATC-Klassifikation in der Gruppe „Andere antineoplastische Mittel: Monoklonale Antikörper“ unter dem Code L01XC11 gelistet.

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert (41).

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) ist ein Hemmer der T-Zell-Aktivierung. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, welcher speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 blockiert, was zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumore und damit zum Tumorzelltod führt. Der Wirkungsmechanismus von Ipilimumab ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort (41). Der Eingriff in die Immunregulation erfolgt nicht zielgerichtet. Eine Identifikation von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf diese Therapieform ansprechen, ist bisher nicht möglich (42). Die Ansprechrate auf Ipilimumab liegt bei 10,9 – 15,2% (43,44).

Ipilimumab wirkt nicht zielgerichtet gegen die Tumorzellen. Ipilimumab als monoklonaler Antikörper ist pharmakologisch nicht vergleichbar mit Vemurafenib.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu dem Arzneimittel Vemurafenib.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-5). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Länder, die durch das zentrale Zulassungsverfahren der European Medicines Agency abgedeckt sind (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Liechtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern)	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (Es ist nur die deutsche Bezeichnung des zugelassenen Anwendungsgebiets angegeben. Übersetzungen in der jeweiligen Landessprache werden mit der Zulassung von Vemurafenib auf der Webseite der European Medicines Agency verfügbar (45).)	17. Februar 2012	A
Brasilien	Originaltext: Zelboraf é indicado para o tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA. (46)	26. Dezember 2011	A
Israel	Originaltext: ZELBORAF is indicated for the treatment of BRAF ^{V600} mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. (47)	16. Januar 2012	A
Schweiz	Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom Patienten mit einer BRAF V600 Mutation. (48)	18. Oktober 2011	A
USA	Originaltext: ZELBORAF TM is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF ^{V600E} mutation as detected by an FDA-approved test. (49)	17. August 2011	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-6; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Quellen, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes:

- EU: Europäische Fachinformation (in der deutschen Übersetzung (1))
- Brasilien: Brasilianische Fachinformation (46)
- Israel: Israelische Fachinformation (47)
- Schweiz: Arzneimittelfachinformation (48)
- USA: Highlights of Prescribing information (49)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

2.1

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd..

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Vemurafenib und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel, die bereits in Deutschland verfügbar sind, wurden der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation, publiziert auf der Webseite des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), entnommen (50). Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen (siehe Quellenangabe zum entsprechenden Wirkstoff).

Die ATC-Codes der Arzneimittel, die noch nicht in Deutschland verfügbar sind, wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert (25), (26).

2.2

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR) zu Vemurafenib in der aktuellsten Version ermittelt (EPAR in der Version vom Februar 2012).

Die Quellen, die für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes:

- EU: Europäische Fachinformation (in der deutschen Übersetzung (1))
- Brasilien: Brasilianische Fachinformation (46)
- Israel: Israelische Fachinformation (47)
- Schweiz: Arzneimittelfachinformation (48)
- USA: Highlights of Prescribing information (49)

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

(1) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf®: finale Reinverson nach CHMP mit eingearbeiteten Kommentaren (linguistic comments) an Europäische Kommission. 2011.

(2) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005 Feb;19-25;365(9460):687-701.

(3) Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. Cancer Cell 2004 Oct;6(4):313-9.

(4) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002 Jun 27;417(6892):949-54.

(5) Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, et al. Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. Cell Cycle 2005 Oct;4(10):1382-4.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (6) Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchock JD, Carvajal RD. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011 Sep;12(9):913-22.
- (7) Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, et al. Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *Int J Oncol* 2009 Jun;34(6):1481-9.
- (8) Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004 Mar;19;116(6):855-67.
- (9) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010 Jan;46(2):270-83.
- (10) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Glivec[®] Filmtabletten, Stand: Dezember 2010. 2010.
- (11) AstraZeneca GmbH. Fachinformation IRESSA[®] 250 mg Filmtabletten, Stand: November 2010. 2010.
- (12) Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva[®], Stand: August 2010. 2010.
- (13) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation SUTENT[®] 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln, Stand: Dezember 2010. 2010.
- (14) Bayer Schering Pharma AG. Fachinformation Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten, Stand: November 2010. 2010.
- (15) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA. Fachinformation SPRYCEL[®] Filmtabletten, Stand: Dezember 2010. 2010.
- (16) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Fachinformation Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2010. 2010.
- (17) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tassigna[®] 150 mg Hartkapseln, Stand: Dezember 2010. 2010.
- (18) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tassigna[®] 200 mg Hartkapseln, Stand: Dezember 2010. 2010.
- (19) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation TORISEL[®] 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2011. 2011.
- (20) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor[®], Stand: April 2010. 2010.
- (21) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Fachinformation Votrient[®] 200 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2011. 2011.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(22) GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG. Fachinformation Votrient® 400 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2011. 2011.

(23) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Query Vandetanib, Stand: 21.12.2010. 2010.
URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE12&showdescription=yes.
Abgerufen am: 1.12.2011.

(24) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Query Afatinib, Stand: 21.12.2010. 2010.
URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE13&showdescription=yes.
Abgerufen am: 1.12.2011.

(25) World Health Organization (WHO). WHO Drug Information Vol. 25, No. 2, 2011. 2011.
URL: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/25-2.pdf>.
Abgerufen am: 25.11.2011.

(26) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New ATC, Stand: 07.12.2011. 2011.
URL: http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_atc. Abgerufen am: 11.1.2012.

(27) Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 Jun;23(3):529-45, ix.

(28) Shepherd C, Puzanov I, Sosman JA. B-Raf inhibitors: an evolving role in the therapy of malignant melanoma. *Curr Oncol Rep* 2010 May;12(3):146-52.

(29) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Stand: 01.11.2011. 2011.

(30) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.

(31) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Temomedac 20 mg Hartkapseln, Stand: März 2010. 2010.

(32) Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), Stand: 22.12.2011. 2011.

(33) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu®, Stand: September 2007. 2007.

(34) cell pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand: Juli 2010. 2010.

(35) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung, Stand: Februar 2010. 2010.

(36) SP Europe. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen, Stand: August 2010. 2010.

- (37) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN[®] S, Stand: Februar 2011. 2011.
- (38) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Stand: 23.09.2011. 2011.
- (39) Mouawad R, Sebert M, Michels J, Bloch J, Spano JP, Khayat D. Treatment for metastatic malignant melanoma: Old drugs and new strategies. Crit Rev Oncol Hematol 2010 Apr;74(1):27-39.
- (40) Matzdorff A. Chemotherapie. In: Preiß J, Dornhoff W, Hrsg. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/2009. 14. Auflage. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008. S. 260-2.
- (41) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA. Fachinformation YERVOY[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juli 2011. 2011.
- (42) Vaubel J, Schadendorf D. Moderne Pharmakotherapie des malignen Melanoms. Internist 2011;52(6):756-64.
- (43) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 Aug;19;363(8):711-23.
- (44) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
- (45) European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation). 2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002409/WC500119363.pdf. Abgerufen am: 11.1.2012.
- (46) Productos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Fachinformation Zelboraf Brasilien, Stand: 26.12.2011. 2011.
- (47) Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd. Fachinformation ZELBORAF[®], Stand: Januar 2012. 2012.
- (48) Roche Pharma (Schweiz) AG. Fachinformation Zelboraf[®], Stand: September 2011. 2011.
- (49) Genentech USA I. Highlights of Prescribing Information, Stand: 08/2011. 2011.
- (50) Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2012. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf>. Abgerufen am: 3.1.2012.