

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vemurafenib (Zelboraf[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	72
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) – verkürzt ab Stadium III	14
Tabelle 3-2: Wirkstoffe, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ als Monotherapie eingesetzt werden können	18
Tabelle 3-3: Ansprechraten für den Wirkstoff Dacarbazin	20
Tabelle 3-4: Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C43	22
Tabelle 3-5: Anzahl der Neuerkrankungen nach Altersgruppen und Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner), Daten der Jahre 2000-2006, Deutschland (ICD-10: C43), unterschieden nach Geschlecht (Männer/Frauen)	23
Tabelle 3-6: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien; Tumorregister München 2008 Daten der Jahre 1998-2007 (Stadien), SEER 17 (Resezierbarkeit)	25
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2005-2017	27
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2012-2017	28
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2012	30
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-18: Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen – Zugrundeliegende EBM-Kennziffern.....	51
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	54

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	55
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Vemurafenib, Prognose 2012	59
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	60
Tabelle 3-23: Aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.....	61
Tabelle 3-24: Entwicklung der Zielpopulation (Werte des plausibelsten Szenarios), 2012 – 2017.....	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600 Mutation (wildtypische Zelle).....	16
Abbildung 2: Der MAPK-Signalweg in einer Pigmentzelle mit BRAF-V600 Mutation	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABVD	Doxorubicin-Bleomycin-Vinblastin-Dacarbazin Schema
ADIC	Doxorubicin-Dacarbazin Schema
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AG	Aktiengesellschaft
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AUC	Area under the curve
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrome P450
d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
e.V.	eingetragener Verein

EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	und andere
EU	Europäische Union
EUR	Euro
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems (die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation)
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit (internationale Einheit)
KA	Keratoakanthom
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
MEK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MAPK/ERK kinase)
mg	Milligramm
MMF	Medizinische Marktforschung Herdecke GmbH
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
ms	Millisekunde
PAM	post approval measures
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PKV	private Krankenversicherung
QTc	korrigiertes QT Intervall
RAS-RAF	Rat sarcoma-Rat fibrosarcoma
RKI	Robert-Koch-Institut
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch

s.o.	siehe oben
Stk.	Stück
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ wurde vom G-BA Dacarbazin festgelegt. Roche bestätigt, dass Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Allerdings hinterfragt Roche, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann. Sowohl die mit den 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. Aufgrund der sehr begrenzten Wirksamkeit aller Zytostatika in dieser Indikation stand eine bessere Vergleichstherapie nicht zur Verfügung. (vgl. Beratungsprotokoll (1))

Roche ist der Meinung, dass mit der Entscheidung der FDA der Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens als erbracht gilt. Wie sonst kann ein erheblicher Zusatznutzen im Rahmen klinischer Studien nachgewiesen werden, wenn eine Substanz einen Therapiedurchbruch

darstellt, und deshalb der Weiterbehandlung mit der Vergleichstherapie erhebliche ethische Bedenken entgegenstehen. (vgl. Beratungsprotokoll (1))

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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). In diesem Gespräch wurde Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives, nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom“ anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA Verfahrensordnung festgelegt (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo (2)). Das Beratungsprotokoll mit der entsprechenden Festlegung liegt dem Dossier bei (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das Beratungsgespräch anhand der Kriterien des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hergeleitet:

„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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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.“ (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 1-5 Verfo (2))

Zu 1) Eine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland besitzen Dacarbazin, Lomustin, Vindesin, Cisplatin (nur bei Polychemotherapien eingesetzt) und Interferon-alpha. Eine explizite Zulassung für die Behandlung des metastasierten Melanoms besitzen bis dato in Deutschland nur Dacarbazin und Lomustin (siehe Fachinformationen) (3) (vgl. G-BA Anforderungsformular (4)).

Zu 2) Entfällt. Begründung: Es kommt keine nichtmedikamentöse Behandlung als Vergleich in Betracht.

Zu 3) Entfällt. Begründung: Im Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ gibt es bisher keine Vergleichstherapie, für welche der G-BA einen Nutzen festgestellt hat.

Zu 4) Dacarbazin wird in einer älteren S2-Leitlinie (aktuelle Leitlinien haben nur S1 Status) der Deutschen Krebsgesellschaft als ‚älteste und am besten untersuchte Substanz‘ unter den Wirkstoffen, die beim metastasierten Melanom eingesetzt werden, klassifiziert (5). In der europäischen konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinie wird Dacarbazin als der am besten etablierte Monotherapiewirkstoff zur Behandlung des malignen Melanoms bezeichnet (6). Dacarbazin ist daher ein akzeptierter Vergleichsarm, wenn neue Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten Melanoms geprüft werden (3). Lomustin spielt in Leitlinien keine Rolle (vgl. G-BA Anforderungsformular (4)).

Nach Rocheinternen Marktforschungsdaten (Marktforschung durchgeführt Ende 2010) wird Dacarbazin mit 53% am häufigsten zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc – IV) in Deutschland eingesetzt (7). Lomustin wurde nicht separat untersucht. IMS Verordnungsdaten zeigen aber einen nur sehr geringen praktischen Einsatz in Deutschland (8) (vgl. G-BA Anforderungsformular (4)).

Durch die Zulassungsstudien der Wirkstoffe Ipilimumab (clinicaltrials.gov Code: NCT00324155) und Vemurafenib (clinicaltrials.gov Code: NCT01006980) sind aktuelle Endpunktstudien im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes malignes Melanom“ (Zeitraum bis 2011) verfügbar (vgl. G-BA Anforderungsformular (4)).

Zu 5) Entfällt. Begründung: Da sich aus der oben genannten Prüfung der Therapieoptionen anhand der G-BA Kriterien nur Dacarbazin ableiten lässt, entfällt die Prüfung mehrerer Alternativen auf Wirtschaftlichkeit.

Dementsprechend ist nach den formalen Kriterien des G-BA Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Eine Bestätigung ist im G-BA Beratungsgespräch am 26. August 2011 erfolgt. Allerdings hinterfragt Roche vor den in 3.1.1 genannten Hintergründen, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann (vgl. Beratungsprotokoll (1)).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.1.1

-

3.1.2

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche in Lehrbüchern zu Hauttumoren und Leitlinien durchgeführt, um Wirkstoffe zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet von Vemurafenib einsetzbar sind. Die Leitlinien wurden im Rahmen einer orientierenden Recherche auf den Webseiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Deutschen Krebsgesellschaft identifiziert. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Ergebnisse dieser orientierenden Recherche durch eine umfassendere Leitlinienrecherche bestätigt (9).

Der Zulassungsstatus wurde anhand der Fachinformationen des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde anhand von Leitlinien ermittelt (Beschaffung der Leitlinien, s.o.).

Die praktische Anwendung wurde anhand von IMS Verordnungsdaten sowie anhand einer Roche vorliegenden Marktforschungsstudie geprüft.

Die eigene Endpunktstudie sowie die Endpunktstudie eines im letzten Jahr in Verkehr gebrachten Arzneimittels (beide mit Dacarbazinvergleich) waren Roche bekannt und wurden zur Beantwortung der Frage, ob Endpunktstudien vorliegen, aufgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § Abs. 1 AM-NutzenV, Stand: 01.11.2011. 2011.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 20. Januar 2011. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-01-20_2011-08-04.pdf. Abgerufen am: 13.12.2011.
- (3) Eigentler TK, Meier F, Keilholz U, Hauschild A, Garbe C. Systemische Therapie des metastasierten Melanoms. *Onkologe*. 2010;16:1160-6.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular. 2011.
- (5) Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. Zuletzt geändert: 2005. Verfügbar unter: http://www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_melanom_ado_2005.pdf. Abgerufen am: 03.06.2011.
- (6) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):270-83.
- (7) Genactis. Metastatic Melanoma: Market Opportunity Assessment, Stand: 02.11.2010. 2010.
- (8) IMS HEALTH GmbH & Co.Ohg. Auszug IMS Datenbanken (Stand der Datenbank: Juni 2011). 2011.
- (9) PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und Evaluation im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem

Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Tumorerkrankung, die von den Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) ausgeht (1, 2). Obwohl weniger als 5% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie weltweit ca. 90% aller mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle (2, 3). Mehr als 95% der Melanome treten in der Haut auf. Allerdings können z.B. auch Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts, die Netzhaut der Augen, oder das Innenohr betroffen sein (extrakutane Manifestationen) (4).

Das mittlere Entdeckungsalter liegt bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen (5).

Ursache der Erkrankungen (Risikofaktoren)

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Der wichtigste Umweltfaktor ist die UV-Lichtexposition durch Sonnenstrahlen (und zunehmend durch Bräunungsbänke), insbesondere in Verbindung mit Sonnenbrand in der Kindheit und Jugend. Auch die berufsbedingte UV-Exposition scheint mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert zu sein (6-8).

Natürlicher Verlauf

Melanome können bereits frühzeitig über das lymphatische System oder das Blutgefäßsystem metastasieren. Zwei Drittel der primären Melanommetastasen befinden sich im Abflussgebiet der regionalen Lymphknoten (2, 9). Je nach Größe und Invasivität des Primärtumors und der Metastasierung werden verschiedene Stadien unterschieden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) – verkürzt ab Stadium III

Stadium	Primärtumor (pT)	Regional Lymphknotenmetastasen	Fernmetastasen
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration Jede Tumordicke, keine Ulzeration Jede Tumordicke ± Ulzeration	Mikrometastasen Bis zu drei Makrometastasen Keine aber Satelliten- und/ oder In-Transit Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration Jede Tumordicke ± Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder in-transit Metastasen mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen

Quelle: vgl. (2, 10)

Regionale Metastasen können als Mikrometastasen, als Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), als In-Transit-Metastasen oder als bereits klinisch diagnostizierbare regionäre Lymphknotenmetastasen auftreten (2). Am häufigsten sind Lunge und Leber betroffen (1). Weitere häufige Metastasierungsorte sind das Gehirn, der Magen-Darm-Trakt, die Knochen sowie die Nebennieren (11).

Die Prognose der Patienten mit einem malignen Melanom hängt dabei primär von zwei Faktoren ab: der Tumordicke des Primärtumors (das Überleben nimmt mit zunehmender Tumordicke ab) und dem Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen (9, 12). Wird das maligne Melanom im Frühstadium diagnostiziert, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei annähernd 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 (2, 12).

Rolle des BRAF Onkogens

Das Melanom entsteht im Rahmen einer komplexen Interaktion von UV-Exposition und Wirtsfaktoren.

Normalerweise regulieren mehrere ineinandergreifende molekulare Signalwege die Zellteilung und das Zellwachstum (Proliferation) bzw. den Zelltod (Apoptose) der Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) (12, 13).

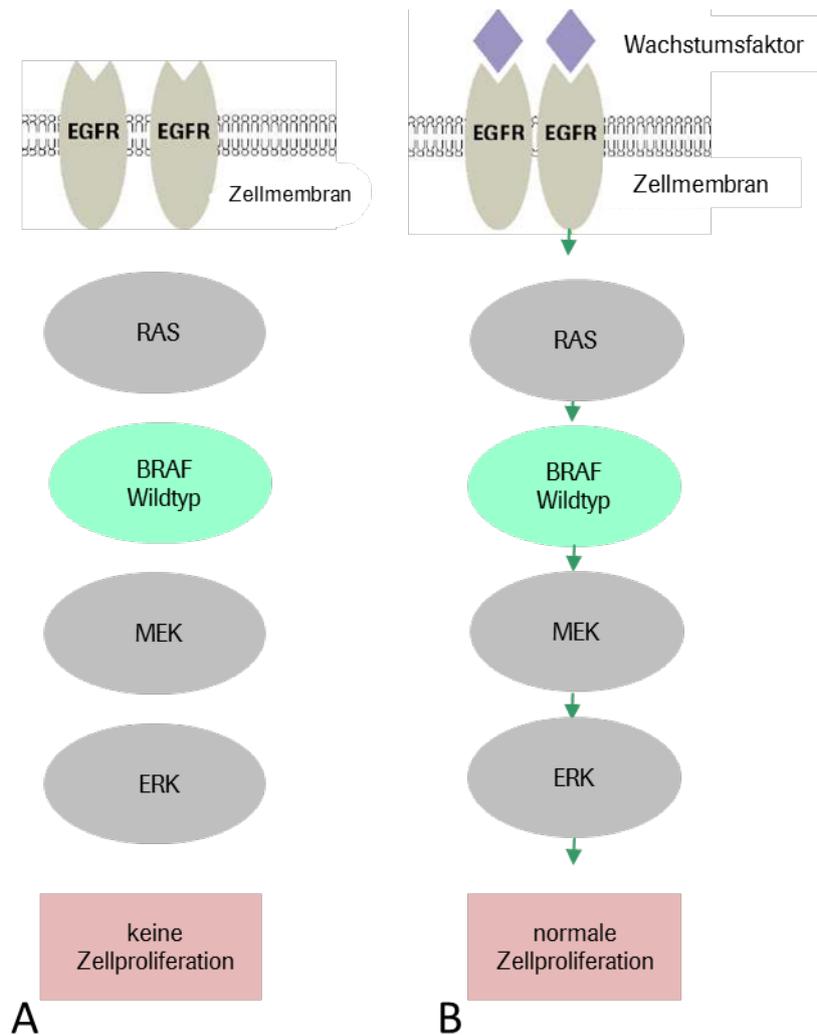


Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600 Mutation (wildtypische Zelle)

Die Proteine des MAPK-Signalwegs sind in Abwesenheit von an den EGFR-Rezeptor gebundenen Wachstumsfaktoren nicht aktiviert und führen nicht zu einer Proliferation der Zelle (A). Durch die Bindung von Wachstumsfaktoren an den EGFR-Rezeptor wird die Signalkette des MAPK-Signalweges gestartet; dies führt zu einer normalen Teilung bzw. einem normalen Wachstum der Zelle (B).

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 (14-16).

Die häufigste BRAF Mutation ist die V600E Mutation, die mehr als 90% der in Melanomen gefundenen BRAF Mutationen ausmacht. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutamat führt. Die verbleibenden Fälle verteilen sich auf verschiedene weitere Mutationen (17).

Mutationen an Position V600 von BRAF führen zu einer konstitutiven BRAF-Aktivierung, was zu einer Überaktivierung der MAPK-Signalweg und letztlich zu exzessivem Zellwachstum und Überleben der Zelle führt (17, 18).

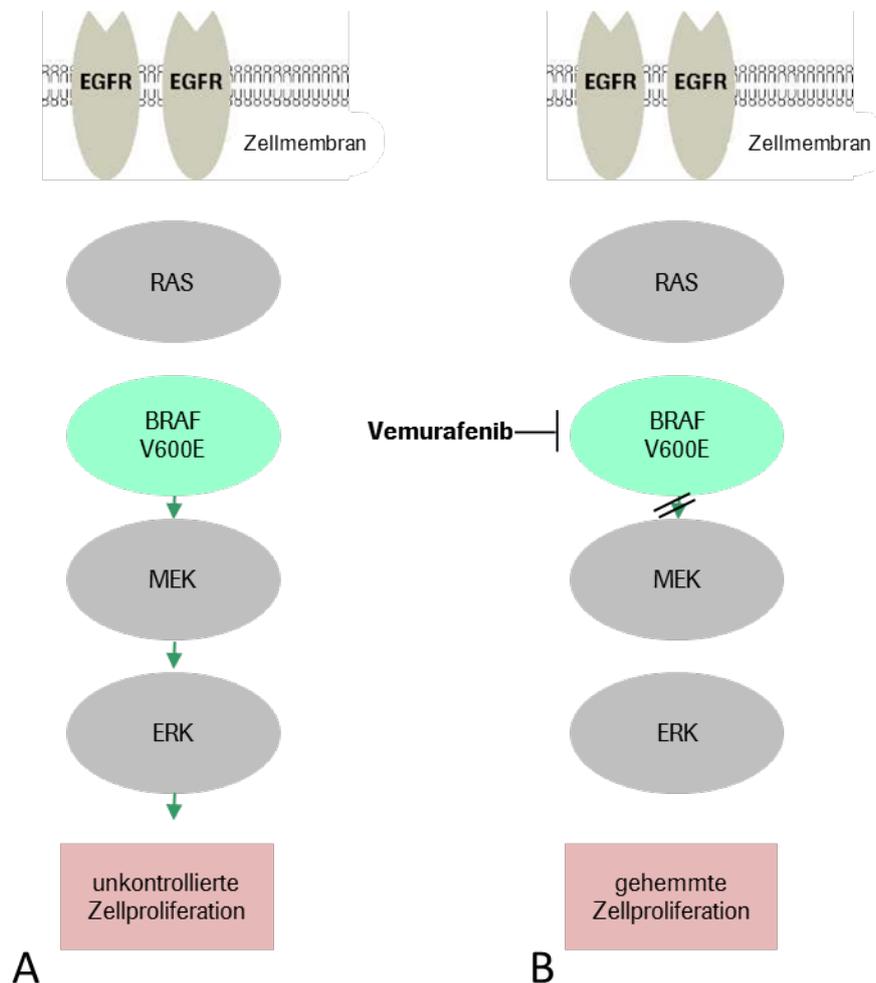


Abbildung 2: Der MAPK-Signalweg in einer Pigmentzelle mit BRAF-V600 Mutation

Autonome Aktivierung des MAPK-Signalwegs ohne extrazelluläre Stimulierung durch einen Wachstumsfaktor (A) sowie Hemmung der krankhaften Autoaktivierung durch den BRAF-Inhibitor Vemurafenib (B).

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

Definition der Zielpopulation

Als potenter und selektiver Inhibitor des onkogenen BRAF unterdrückt Vemurafenib die Signalvermittlung durch den MAPK-Signalweg (19). Vemurafenib ist angezeigt als

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (19).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weltweit seit Jahren steigend (2, 20). „Seit den 1980er-Jahren haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern mehr als verdreifacht“ (21). Das maligne Melanom liegt mit 3,2% aller Krebsneuerkrankungen an 8. Stelle bei Männern und mit 4,3% an 6. Stelle bei Frauen (21).

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 (9).

Großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit metastasiertem Melanom

Wird das Melanom in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert, ist es gut zu entfernen und damit geheilt (6). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Fall bei annähernd 98%, die 10-Jahres-Überlebensraten bei ca. 75-80% (2). Auf der anderen Seite ist die Prognose für Patienten bei einem fortgeschrittenen, nicht resezierbarem Melanom des Stadiums III oder IV sehr schlecht und hat sich seit den 1970er-Jahren nicht verbessert (22). Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensraten betragen ca. 30-70% für Patienten mit Mikrometastasen, ca. 30-50% für Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen und ca. 20-40% für Patienten mit klinisch manifesten regionären Lymphknoten-Metastasen (2). Für Patienten mit Fernmetastasen ist die Prognose sehr schlecht, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 16 % und einem medianen Überleben von nur noch ungefähr 6 Monaten (2, 12).

Therapieoptionen

In der europäischen konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des Melanoms werden folgende Wirkstoffe zum Einsatz in der Monotherapie aufgeführt (23):

Tabelle 3-2: Wirkstoffe, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ als Monotherapie eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01AX04	Dacarbazin (zweckmäßige Vergleichstherapie (24))	Patienten mit metastasiertem malignem Melanom	(25)

L01AX03	Temozolomid	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(26)
L01AD05	Fotemustin	Keine Zulassung in Deutschland, Import nach §73.3 AMG	(27)
L01CA03	Vindesin	Als Mono- oder Kombinationstherapie bei [...] malignem Melanom [...]	(28)
L03AB04	Interferon alfa-2a	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknoten-beteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind.	(29)
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.	(30)
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	(31)
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 (32).			

Die gemäß Leitlinie einsetzbaren Wirkstoffe in der Monotherapie im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ können durch ihre Wirkungsweise in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- Chemotherapie
- Immuntherapie (33).

Chemotherapie

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

Zu den eingesetzten Alkylanzien gehören:

- Dacarbazin (ATC Code: L01AX04; L01AX: andere akylierende Mittel)
- Temozolomid (ATC Code: L01AX03; L01AX: andere akylierende Mittel)

- Fotemustin (ATC Code: L01AD05; L01AD: Nitrosoharnstoffe, Import nach §73.3 AMG)

Vinka-Alkaloide sind Mitosegifte, die die Struktur der Mikrotubuli und Mitosespindeln stören (34). Ist deren Funktion beeinträchtigt, kann sich eine Zelle nicht mehr teilen und stirbt ab.

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

Immuntherapie

In der Immuntherapie finden Interferon und Interleukin-2 Verwendung in der Therapie des malignen Melanoms.

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

Die klinische Wirksamkeit in der systemischen Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms wird als vergleichbar angesehen (35). Die Ansprechraten der Wirkstoffe und der Effekt auf das Überleben der Patienten sind allerdings gering (33, 36). Polychemo- und Chemoimmuntherapien konnten bislang keine Überlegenheit gegenüber den Einzelsubstanzen zeigen (37, 38).

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt wird, zeigen historische Daten für die Vergleichssubstanz Dacarbazin niedrige Ansprechraten. Diese stehen im deutlichen Gegensatz zu Ansprechraten, wie sie mit der zielgerichteten Therapieoption Vemurafenib erreichbar sind (48,4%) (24, 39).

Tabelle 3-3: Ansprechraten für den Wirkstoff Dacarbazin

Wirkstoff	Dosierung	Ansprechrate
Dacarbazin		
[Robert 2011]	850 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	10,3%
[Chapman 2011]	1000 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3 Wochen	5%
[Chiarion Sileni 2001, Young 2001]	800-1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	5,3-23%
[Ringborg et al. 1989, Middleton et al. 2000]	250 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen	12,1-17,6%

Quelle: (2, 39, 40)

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

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

Der Eingriff in die Immunregulation erfolgt nicht zielgerichtet. Ein Biomarker ist nicht verfügbar, somit ist eine Identifikation von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf diese Therapieform ansprechen, bisher nicht möglich (42). Die Ansprechrate auf Ipilimumab liegt nur bei 10,9-15,2% (40, 43).

Ipilimumab ist seit dem 13. Juli 2011 EU-weit im oben genannten Anwendungsgebiet zugelassen (44). Die Einschätzung des (Zusatz-)Nutzens bleibt der aktuellen Dossierbewertung vorbehalten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vemurafenib

Wie oben beschrieben, sind alle Therapieoptionen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin (mit Ausnahme von Ipilimumab, bei welchem die Bewertung aussteht) 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 Patienten mit „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen 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.

Bereits während der Durchführung der Phase 3-Studie BRIM3 (NO25026) zeigten erste Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine eindeutige klinische Wirksamkeit von Vemurafenib als Monotherapie in erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Ergebnisse zum Tumoransprechen in der Studie NO25026 (BRIM3) übertreffen die historischen Ansprechraten, wie sie z.B. mit Dacarbazin beobachtet worden waren, bei weitem (Dacarbazin max. 17,6%, siehe oben versus 48,4% (45)). Auch das Gesamtüberleben unterscheidet sich in der Studie NO25026 (BRIM3) signifikant.

Wie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1, dargelegt, zeigen die Ergebnisse der Studie NO25026 (BRIM3) die außerordentliche Wirksamkeit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. 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 Dacarbazinarm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zukommen zu lassen (siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts der Studie NO25025 (BRIM3) (45)).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in

anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Obwohl für die epidemiologische Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation nicht notwendig, wird zunächst, wie im Dossier-Template gefordert, die Prävalenz der Erkrankung dargestellt.

Die Prävalenz des malignen Melanoms der Haut (ICD-10 Ziffer: C43) in Deutschland wird vom Robert-Koch-Institut (RKI) für 2004 wie folgt geschätzt (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C43

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz		2-Jahres-Prävalenz		3-Jahres-Prävalenz		5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil
Männer										
0-39	800	<0,01	1.500	0,01	2.100	0,01	3.100	0,02	4.800	0,02
40-49	800	0,01	1.500	0,02	2.200	0,03	3.300	0,05	5.200	0,08
50-59	1.100	0,02	2.100	0,04	3.000	0,06	4.600	0,09	7.200	0,14
60-69	1.900	0,04	3.600	0,07	5.100	0,10	7.600	0,15	11.900	0,24
70+	1.600	0,04	2.900	0,08	4.000	0,11	5.700	0,15	9.600	0,26
Gesamt	6.200	0,02	11.600	0,03	16.400	0,04	24.300	0,06	38.700	0,10
Frauen										
0-39	1.900	0,01	3.600	0,02	5.100	0,03	7.600	0,04	11.500	0,06
40-49	1.300	0,02	2.500	0,04	3.600	0,06	5.600	0,09	9.300	0,14
50-59	1.400	0,03	2.700	0,05	3.800	0,08	5.800	0,11	9.600	0,19
60-69	1.600	0,03	3.100	0,06	4.500	0,08	6.800	0,13	11.500	0,21
70+	2.000	0,03	3.800	0,06	5.500	0,09	8.400	0,13	14.300	0,23
Gesamt	8.100	0,02	15.600	0,04	22.400	0,05	34.200	0,08	56.300	0,13

Quelle: (46)

Grundlage für die oben zitierten Prävalenzzahlen des RKI bilden sowohl die Morbiditätsdaten der epidemiologischen Krebsregister Deutschlands als auch die Mortalitätsdaten aus der amtlichen Todesursachenstatistik. Als Bezugsgröße dienen jeweils die jährlich fortgeschriebene durchschnittliche Jahres-Wohnbevölkerung und die 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2-W2) (46).

Eine Literaturrecherche und eine Handsuche in deutschen epidemiologischen Krebsregistern hat keine alternativen Daten zur Prävalenz ergeben (siehe Abschnitt 3.2.5).

Inzidenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Insgesamt geben das RKI und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) in ihrem gemeinsamen Bericht für das Jahr 2006, das aktuellste Jahr der Berichterstattung, ca. 15.830 *neuerkrankte Patienten mit malignem Melanom* für Deutschland an (47). Nach Altersgruppen aufgeteilt, gibt das RKI folgende Inzidenzraten für Deutschland an (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Anzahl der Neuerkrankungen nach Altersgruppen und Inzidenzrate (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner), Daten der Jahre 2000-2006, Deutschland (ICD-10: C43), unterschieden nach Geschlecht (Männer/Frauen)

Jahr	Altersgruppe (Jahre)											
	0-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80+	
Männer	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate
2000	704	3,4	680	11,2	1.011	20,2	1.502	32,1	960	39,0	296	37,3
2001	720	3,4	716	11,5	1.007	20,6	1.642	34,0	1.049	41,4	344	40,7
2002	733	3,5	755	11,9	1.023	21,1	1.775	36,0	1.136	43,9	397	44,4
2003	743	3,6	797	12,2	1.054	21,6	1.903	38,1	1.230	46,4	450	48,4
2004	748	3,7	841	12,6	1.089	22,0	2.023	40,3	1.347	49,1	508	52,6
2005	750	3,8	885	12,9	1.148	22,4	2.103	42,7	1.490	51,8	577	56,9
2006	748	3,9	928	13,3	1.222	23,0	2.160	44,9	1.643	54,5	660	61,4
Frauen	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate	Anzahl	Rate
2000	1.416	7,0	959	16,3	1.014	20,4	1.186	23,5	1.064	26,9	645	29,2
2001	1.473	7,4	1.024	17,0	1.039	21,3	1.282	24,7	1.095	28,0	713	30,7
2002	1.529	7,8	1.094	17,8	1.083	22,2	1.370	25,9	1.119	29,1	780	32,3
2003	1.582	8,2	1.171	18,6	1.142	23,2	1.451	27,1	1.147	30,2	842	34,0
2004	1.629	8,6	1.253	19,5	1.207	24,2	1.524	28,4	1.187	31,3	906	35,7
2005	1.672	9,0	1.337	20,3	1.299	25,3	1.563	29,7	1.243	32,4	973	37,4
2006	1.710	9,3	1.421	21,3	1.412	26,5	1.580	31,0	1.306	33,4	1.041	39,0

Quelle: (47) - Altersgruppengewichtung nach United Nations Population Statistics Division (48)

Die Inzidenzraten haben im Betrachtungszeitraum bei Frauen und bei Männern im Mittel um 4% pro Jahr zugenommen (altersstandardisiert). Die absolute Anzahl der Neuerkrankungen hat um etwa 6% pro Jahr bei Männern und 5% pro Jahr bei Frauen zugenommen; hervorgerufen wurde dies durch den altersstandardisierten Anstieg der Inzidenzraten und die Alterung der jeweiligen Bevölkerungsgruppen.

Inzidenz im Anwendungsgebiet „malignes Melanom“: stadienspezifische Inzidenzschätzungen anhand eines epidemiologischen Modells

Da gemäß der Vorgabe des Dossieremplates Patientenzahlen prognostiziert werden müssen (2012 bis 2017), ist die Verwendung eines epidemiologischen Modells unumgänglich. In dem

Modell werden drei Szenarien gerechnet, die der Unsicherheit bei einigen der Parameter Rechnung tragen (varierte Parameter: Inzidenzrate, Trend Inzidenzrate, Mortalitätsrate, Mortalitätstrend und Überlebensrate). Dargestellt wird das plausibelste Szenario. Zusätzlich werden in Klammern die Ergebnisse der beiden anderen Szenarien angegeben (eine ausführliche Beschreibung der Szenarien findet sich in der technischen Dokumentation zum epidemiologischen Modell (49)).

In diesem Modell wird die Anzahl inzidenter Patienten mit malignem Melanom der Haut entsprechend ICD-10 Code C43 für Deutschland berechnet, und zwar für die Jahre 2000-2006 und hochgerechnet auf die darauffolgenden Jahre bis 2017.

Das epidemiologische Modell basiert aus zwei Gründen auf Inzidenzdaten:

1. Für die Behandlung relevant sind akut diagnostizierte Patienten und nicht Personen, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt
2. Mortalität in späten Stadien ist hoch, so dass ausschließlich die Inzidenz der Treiber der Patientenzahlen ist.

Zur Abschätzung der *relevanten Zielpopulation* werden folgende *drei Subgruppen* berücksichtigt:

1. Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc),
2. Neu erkrankte Patienten mit metastasiertem Melanom (Stadium IV) und
3. Rezidivfälle mit Fernmetastasen.

Da Melanome, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, bei Menschen unter 18 Jahren äußerst selten auftreten (50, 51), erfolgt in der Berechnung der Zielpopulation keine weitere Differenzierung nach Altersklassen.

Zur Berechnung der Gesamtinzidenz der Patienten mit malignem Melanom der Haut werden die Neuerkrankungsraten pro 100.000 in 5-Jahresaltersgruppen für Männer und Frauen verwendet. Diese werden vom RKI für die Jahre 2000 bis 2006 auf der RKI Webseite zur Verfügung gestellt. Die Inzidenzraten zum malignen Melanom beruhen auf Daten von 9 Registern, die zusammen ca. 29% der deutschen Bevölkerung repräsentieren, wenn man diejenigen Krebsregister mit einem Erfassungsgrad von über 90% berücksichtigt. Für die Jahre nach 2006 sind noch keine Inzidenzraten für Gesamtdeutschland verfügbar. Die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten von 2000 bis 2006 wurden deshalb bis zum Jahr 2017 linear fortgeschrieben.

Um die Anzahl inzidenter Fälle zu berechnen, werden diese Raten pro Alters- und Geschlechtsgruppe mit der Anzahl Frauen oder Männer in der jeweiligen Altersgruppe multipliziert. Die dazu notwendigen demographischen Schätzungen werden der

Bevölkerungsvorausberechnung der Vereinten Nationen (United Nations, UN) entnommen, wobei die „medium variant“ der Schätzung verwendet werden (dies sind die am wenigsten extremen Werte der zur Verfügung stehenden Schätzungen) (48).

Die sich daraus ergebende Anzahl der Neuerkrankungen pro Alters- und Geschlechtsgruppe wird für jedes Kalenderjahr addiert. Durch die Verwendung der UN-Bevölkerungsvorausberechnung ergeben sich minimale Abweichungen gegenüber der vom RKI berechneten Inzidenz, da das RKI für diese Berechnung die Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes verwendet.

Relevante Zielpopulation: Subgruppen 1 und 2

Da die *relevante Zielpopulation* aus Patienten im nicht resezierbaren Stadium IIIC oder Stadium IV besteht, erfolgt im nächsten Schritt die Unterteilung nach AJCC Stadien sowie im Stadium IIIC eine Unterteilung nach Resezierbarkeit (19).

Dazu wurden vom Tumorregister München Verteilungen der inzidenten Fälle auf die AJCC Stadien zur Verfügung gestellt. Zur Resezierbarkeit gibt es in deutschen Krebsregistern keine Daten. Daher wurden entsprechende Daten aus der amerikanischen Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verwendet (Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien; Tumorregister München 2008 Daten der Jahre 1998-2007 (Stadien), SEER 17 (Resezierbarkeit)

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien ^a	resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b
Stadium I			
Stadium IA	53,7%	97,5%	2,5%
Stadium IB	21,3%	99,4%	0,6%
Stadium II			
Stadium IIA	7,1%	98,3%	1,7%
Stadium IIB	4,8%	98,7%	1,3%
Stadium IIC	2,2%	98,6%	1,4%
Stadium III			
Stadium IIIA	2,0%	98,2%	1,8%
Stadium IIIB	2,5%	99,0%	1,0%
Stadium IIIC	1,5%	94,6%	5,4%
Stadium IV	4,9%	entfällt	entfällt
a: Tumorregister München 2008 (Quelle siehe unten)			
b: SEER 17 (Quelle siehe unten)			

Quellen: Hölzel 2010, persönliche Mitteilung [Hölzel 2010, Munich Cancer Registry (MCR) of the Munich Cancer Center (MCC) at the Institute for med. Informatics, Biometry and Epidemiology (IBE) University Hospital Großhadern Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich Marchioninstr. 15, D-81377 Munich www.tumorregister-muenchen.de], (52)

1,5% der malignen Melanome werden im Stadium IIIC und 4,9% im Stadium IV diagnostiziert (gemäß der Registerdaten in Tabelle 3-6).

Im Stadium IIIC sind 5,4% der malignen Melanome nicht resezierbar (gemäß der SEER Daten in Tabelle 3-6). Da nur 1,5% der diagnostizierten Melanome dem Stadium IIIC angehören und davon lediglich 5,4% als nicht resezierbar eingestuft werden können, sind für die Population der Melanompatienten im nicht resezierbaren Stadium IIIC lediglich 0,081% aller Melanompatienten zu berücksichtigen.

Insgesamt sind also 4,981% der diagnostizierten malignen Melanome dem nicht resezierbaren Stadium IIIC (0,081%) oder dem Stadium IV (4,9%) zuzuordnen.

Relevante Zielpopulation: Subgruppe 3

Die Inzidenz der Patienten der Subgruppe 3, Rezidivfälle mit Fernmetastasen, kann mit dem oben genannten Ansatz nicht ermittelt werden, da der klinische Verlauf der Erkrankung in Registern nicht dokumentiert wird. Die Bestimmung der Anzahl der Rezidivpatienten mit Fernmetastasen erfolgt deshalb über die vom Statistischen Bundesamt publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Mortalitätsdaten, die bis zum Jahr 2010 zur Verfügung gestellt werden.

Wegen der kurzen medianen Überlebenszeit der Patienten mit Fernmetastasen (de novo und Rezidivpatienten) lässt sich deren Gesamtzahl gut über die Mortalität bestimmen.

Für die Projektion der Mortalitätsfälle über das Jahr 2010 hinaus werden die altersspezifischen Trends der Mortalitätsraten der Jahre 2000 bis 2010 linear fortgeschrieben (50).

Um diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die im metastasierten Stadium nicht an der Krebserkrankung selbst versterben, erfolgt eine entsprechende Berechnung über die langfristigen Überlebensraten. Die 5-Jahres-Überlebensrate im AJCC Stadium IV beträgt ca. 11,5% (53). Die Anzahl der Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wird mit Hilfe der 5-Jahres-Überlebensrate und der Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen, d. h. der Mortalitätsfälle, berechnet.

Die Extrapolation erfolgt analog der Vorgehensweise der Gesamtinzidenz. Zuletzt werden von dieser Gesamtzahl die bereits im Inzidenzteil bestimmten de novo Patienten subtrahiert.

Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (Ergebnisse des epidemiologischen Modells)

Die extrapolierten Patientenzahlen der *Subgruppen 1 bis 3* wurden summiert. Dies ergibt die *relevante Zielpopulation* pro Jahr in Deutschland (Tabelle 3-7) (berücksichtigt wurden auch M1 Rezidive, da diese nicht ausdrücklich von der Studie NO25026 (BRIM3) ausgeschlossen waren):

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2005-2017

Jahr	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	Validierung Erkrankung ^a			Brückenjahren Erkrankung ^b		
	Validierung Mortalität					
Stadium IIIC, unresezierbar	12	13	13	14	14	15
De novo Stadium IV	822	865	898	937	977	1.018
Rezidive mit Fernmetastasen	1.760	1.680	1.836	1.847	1.986	2.005
Geschätzte Anzahl aller Patienten	2.594 (2.524-2.879)	2.557 (2.488-2.853)	2.747 (2.672-3.056)	2.798 (2.722-3.119)	2.977 (2.895-3.313)	3.038 (2.954-3.386)
Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	Prognose					
Stadium IIIC, unresezierbar	16	16	17	17	18	19
De novo Stadium IV	1.058	1.099	1.141	1.183	1.226	1.271
Rezidive mit Fernmetastasen	1.949	1.968	1.986	2.005	2.024	2.042
Geschätzte Anzahl aller Patienten	3.022 (2.939-3.447)	3.083 (2.997-3.507)	3.144 (3.056-3.567)	3.206 (3.116-3.628)	3.268 (3.176-3.689)	3.331 (3.237-3.747)
Jahr	2017					
Stadium IIIC, unresezierbar	19					
De novo Stadium IV	1.316					
Rezidive mit Fernmetastasen	2.060					
Geschätzte Anzahl aller Patienten	3.395 (3.299-3.805)					

Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind die Ergebnisse zwei weiterer Szenarien (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) (49) angegeben.

a: Verfügbare Daten für die Modellentwicklung und -validierung.

b: Modellerte Daten, die für die Fortschreibung des Modells bzw. den relevanten Prognosezeitraum nötig sind.

Quelle: (49)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (Ergebnisse des epidemiologischen Modells)

Das epidemiologische Modell zeigt folgende Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (nicht resezierbares Stadium IIC oder Stadium IV, berücksichtigt werden auch die M1 Rezidive) in Deutschland über die nächsten 5 Jahre (Tabelle 3-8):

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2012-2017

2012	2013	2014	2015	2016	2017
3.083 (2.997-3.507)	3.144 (3.056-3.567)	3.206 (3.116-3.628)	3.268 (3.176-3.689)	3.331 (3.237-3.747)	3.395 (3.299-3.805)
Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind die Ergebnisse zwei weiterer Szenarien (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) (49) angegeben.					

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vemurafenib	757 ^a (736 – 861)
a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2012 behandelten Patienten (372) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Roche Pharma AG geht, wie bereits oben im Abschnitt 3.2.3 dargestellt, im plausibelsten Szenario von 757 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ im Jahr 2012 aus. In Klammern werden die Ergebnisse der zwei weiteren Szenarien angegeben.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2010 69.803.236 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert (54). Die Versichertenanzahl im privaten

Bereich (PKV) liegt nach aktuellem Geschäftsbericht des Verbands der privaten Krankenversicherung bei 8.895.600 Bürgern für das Jahr 2010 (55). Aus der Anzahl an gesetzlich versicherten Bürgern (69.803.236) und privat versicherten Bürgern (8.895.600) ergibt sich eine Gesamtanzahl von privat und gesetzlich Versicherten in Deutschland von 78.698.836. D.h., im Jahr 2010 waren 89% der Versicherten in Deutschland gesetzlich krankenversichert. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2010 angenommen. Die Roche Pharma AG nimmt zudem an, dass das Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten für die ca. 3 Millionen Bürger in Deutschland, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden, ebenfalls diesem Niveau entspricht.

In Tabelle 3-8 sind für das Jahr 2012 3.083 (2.997 – 3.507) Patienten angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 89% GKV Patienten in Deutschland sind also **2.744 (2.667-3.121)** dieser Patienten im Jahr 2012 gesetzlich krankenversichert.

Anteil der auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten

Vemurafenib ist aufgrund seines hochspezifischen Wirkmechanismus nur bei denjenigen Patienten wirksam, die eine BRAF-V600 Mutation besitzen (vergleiche dazu Abschnitt 3.2.1). „Die Testung sollte regelhaft bei allen Patienten mit nicht mehr resektablen Tumoren vor Einleitung einer medikamentösen Therapie (z.B. mit Dacarbazin oder Vemurafenib) durchgeführt werden.“ (56)

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass die Testrate auf die BRAF-V600 Mutation im Jahrdurchschnitt bei 60% liegen wird (Jahr 2012).

- Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ werden gemäß Annahme bereits im ersten Halbjahr 2012 durchschnittlich 50% der Patienten auf die BRAF-V600 Mutation getestet. Im zweiten Halbjahr 2012 wird sich die Testrate dann auf durchschnittlich 70% erhöhen, da gegen Ende des Jahres 2012 eine Testrate von 80% bis 90% erreicht wird. Daraus ergibt sich im Jahresdurchschnitt eine Testrate von 60%.
- Diese Annahme wird durch eine Marktforschungsstudie gestützt, die im Oktober/November 2011 im Auftrag der Roche Pharma AG durchgeführt wurde (57). In dieser Studie wurde eine Testrate von 53% gemessen. Die gemessene Testrate ist dadurch bedingt, dass Patienten seit Mai 2011 an vielen Hautkrebszentren mit Vemurafenib im Rahmen eines erweiterten Zugangsprogramms (Expanded Access Programms, EAP) behandelt werden können.
- Des Weiteren gaben 64% der teilnehmenden Ärzte an, die Testung auf die BRAF-V600 Mutation durchzuführen (57).

Hieraus folgt, dass im Jahr 2012 **1.646 (1.600 - 1.873)** Patienten der 2.744 (2.667– 3.121) Patienten auf eine BRAF-V600 Mutation getestet werden.

Anteil der BRAF-V600 Mutation-positiven Patienten

Nach der Veröffentlichung von Menzies et al. (58) weisen 46% der getesteten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom eine BRAF-V600 Mutation auf. Angewandt auf die oben selektierten Patienten ergibt dies eine Anzahl von **757** erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Zusammenfassung: Anteil an erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Zielpopulation)

Auf dieser Grundlage rechnet die Roche Pharma AG für das Jahr 2012 mit 757 (= Zielpopulation) erwachsenen GKV-Patienten, für die eine Behandlung mit Vemurafenib gemäß Zulassung infrage kommt.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2012

	Anzahl der Patienten
Inzidenz nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom	3.083 (2.997-3.507)
Anteil GKV-Patienten (89%)	2.744 (2.667-3.121)
BRAF-V600 Mutation Testrate (60%)	1.646 (1.600-1.873)
Anteil an erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom (46%)	757^a (736-861)
a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2012 behandelten Patienten (372) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.	

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vemurafenib	erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	erheblich	757 ^a (736 – 861)

a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2012 behandelten Patienten (372) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenzraten der Erkrankung des malignen Melanoms wurde eine Anzahl von 757 erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Vemurafenib möglich ist. Die Prävalenz wurde nicht berücksichtigt da sich auf Grundlage der öffentlich zugänglichen Prävalenzzahlen die metastasierte Situation nicht abbilden lässt und somit die Variablen zur Berechnung der Anzahl Patienten, die in Deutschland zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer Krebserkrankung mit Fernmetastasen leben, fehlen. Zudem liegt das mediane Überleben beim nicht resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom bei unter einem Jahr, sodass die Angabe von 1-Jahres-Prävalenzen nur mit einer großen Unschärfe erfolgen kann.

Die Daten – insbesondere aus den Subgruppenanalysen – der klinischen Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

Daher ist davon auszugehen, dass alle 757 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Vemurafenib im erheblichen Maße (erheblicher Zusatznutzen) profitieren.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.2.1

Ausgangspunkt der Informationsbeschaffung war das Standardlehrbuch „Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie“, herausgegeben von Szeimies et al., erschienen im Georg Thieme Verlag Stuttgart im Jahr 2010. Dieses Standardlehrbuch wurde auf relevante Aspekte der Erkrankung hin durchsucht. Zur präziseren Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche (59), die Vorgehensweise bei der Recherche ist in dem zitierten Dokument beschrieben) und weitere in der Datenbank PubMed recherchierte Publikationen herangezogen.

3.2.2

Ausgangspunkt für die Informationsbeschaffung war eine Leitlinienrecherche zur Ermittlung der Therapieoptionen in der Monotherapie im Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (vgl. Leitlinienrecherche (59), die Vorgehensweise bei der Recherche ist in dem zitierten Dokument beschrieben). Zur Darstellung der grundlegenden Wirkmechanismen der medikamentösen Therapieoptionen wurde auf die interdisziplinären Empfehlungen zur Therapie 2008/2009 in der Onkologie (34) und zu wirkstoffspezifischen Angaben auf die jeweilige Fachinformation bzw. publizierte Studien zurückgegriffen.

3.2.3

Die Validität der verwendeten Quellen zur Inzidenz und Mortalität wurde mithilfe einer Literaturrecherche nach epidemiologischen Studien sowie der G-BA Beratung bestätigt (vgl. Literaturrecherche (60), die Vorgehensweise bei der Recherche ist in dem zitierten Dokument beschrieben). Für Deutschland konnten keine weiteren verfügbaren Datenquellen identifiziert werden. Dies gilt auch für die im Rahmen der Recherche durchgeführte Handsuche in deutschen Krebsregistern, zumal sowohl das RKI als auch das GEKID auf dieselben Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zurückgreifen. Eine Anfrage der Roche Pharma AG beim Robert Koch-Institut zur Unterstützung bei der Erstellung des Dossierabschnitts 3.3.2 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wurde negativ beschieden (61).

Bestimmung des Anteils der GKV-Patienten

Zur Ermittlung des Anteils der GKV-Patienten wurden als Datenquellen das Bundesministerium für Gesundheit (54) und der Verband der privaten Krankenversicherung e.V. (55) herangezogen.

Bestimmung der Testrate auf die BRAF V600 Mutation

Zur Begründung der Schätzung der Testrate auf die BRAF V600 Mutation wurde die Marktforschungsstudie „Melanom: Status 2011“ herangezogen (57). Die Marktforschungsstudie wurde im Oktober/November 2011 von der Psyma International

Medical Marketing Research GmbH bundesweit durchgeführt. Ziel dieser Studie war es den aktuellen Status der Therapie in der Indikation metastasiertes Melanom darzustellen. Dabei waren insbesondere die Themen aktuelle Verordnungspraxis, Therapiewahl, Entscheidungsrationale für die Therapiewahl und die Wahrnehmung neuer Therapieoptionen im Fokus dieser Marktforschungsstudie. Insgesamt haben 100 Dermatologen mit onkologischem Schwerpunkt und Internisten mit onkologischem Schwerpunkt teilgenommen.

Bestimmung des Anteils der BRAF-V600 Mutationsrate

Zur Ermittlung des Anteils der BRAF-V600 Mutationsrate wurde die Veröffentlichung von A. M. Menzies et. al „BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma“ herangezogen. Die Studie wurde in Journal of Clinical Oncology veröffentlicht und auf dem Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting 2011) vorgestellt (58).

3.2.4

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf den Ausführungen in Modul 4A dieses Dokuments. Dort wird anhand der Daten der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) der erhebliche Zusatznutzen von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ nachgewiesen. Die Daten – insbesondere aus den Subgruppenanalysen – der klinischen Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Fisher DE, Kwong L, Chin L. Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, Hrsg. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1889-97.
- (2) Garbe C. Malignes Melanom. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 79-86.
- (3) American Cancer Society (ACS). Melanoma Skin Cancer. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>.
Abgerufen am: 27.10.2011.

- (4) Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):364-80.
- (5) Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 22 - Hautkrebs. Zuletzt geändert: 2004. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/26TzxAg9BtuM_50.pdf. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (6) American Cancer Society (ACS). Cancer Prevention and Early Detection Facts & Figures 2011. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerPreventionEarlyDetectionFactsFigures/ACSPC-029459>. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (7) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198-203.
- (8) Levine JA, Sorace M, Spencer J, Siegel DM. The indoor UV tanning industry: a review of skin cancer risk, health benefit claims, and regulation. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1038-44.
- (9) Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, Hrsg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1897-951.
- (10) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
- (11) Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and Treatment of Metastatic Melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, Hrsg. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. S. 329.
- (12) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;19-25;365(9460):687-701.
- (13) Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* 2004;6(4):313-9.
- (14) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
- (15) 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;4(10):1382-4.
- (16) Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchock JD, Carvajal RD. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):913-22.

- (17) 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;34(6):1481-9.
- (18) 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;116(6):855-67.
- (19) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf®: finale Reversion nach CHMP mit eingearbeiteten Kommentaren (linguistic comments) an Europäische Kommission. 2011.
- (20) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v194-v7.
- (21) Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Zuletzt geändert: 2010. Verfügbar unter: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf>. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (22) Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. *Oncology (WillistonPark).* 2009;23(6):488-96.
- (23) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):270-83.
- (24) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § Abs. 1 AM-NutzenV, Stand: 01.11.2011. 2011.
- (25) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (26) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Temomedac 20 mg Hartkapseln, Stand: März 2010. 2010.
- (27) Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), Stand: 22.12.2011. 2011.
- (28) cell pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE © Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand: Juli 2010. 2010.
- (29) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon © -A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung, Stand: Februar 2010. 2010.
- (30) SP Europe. Fachinformation IntronA © 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen, Stand: August 2010. 2010.
- (31) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN © S, Stand: Februar 2011. 2011.

- (32) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Stand: 23.09.2011. 2011.
- (33) 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;74(1):27-39.
- (34) Matzdorff A. Chemotherapie. In: Preiß J, Dornhoff W, Hrsg. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/2009. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008. S. 260-2.
- (35) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD, et al. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008;6(Supplement 1):S9-S14.
- (36) Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(5):587-95.
- (37) Keilholz U, Tilgen W, Hohenberger W. Systemische Therapie des metastasierten Melanoms: Ergebnisse randomisierter Studien der letzten zehn Jahre. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(16):A1054-A64.
- (38) Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005413.
- (39) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011(ok).
- (40) 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;364(26):2517-26.
- (41) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KgA. 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;19;363(8):711-23.
- (44) European Medicines Agency (EMA). Yervoy: EPAR Produktinformation. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. Abgerufen am: 27.10.2011.

- (45) Hoffmann-La Roche Inc. Clinical Study Report - NO25026 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIc or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine. 2011.
- (46) Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 bis 2010. Zuletzt geändert: 2010. Verfügbar unter:
http://www.rki.de/cln_109/nn_1869836/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/g/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz , [templateId=raw](http://www.rki.de/cln_109/nn_1869836/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/g/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz) , [property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz.pdf](http://www.rki.de/cln_109/nn_1869836/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/g/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz). Abgerufen am: 27.10.2011.
- (47) Robert Koch-Institut (RKI). Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland - Malignes Melanom der Haut (C43). Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
http://www.rki.de/cln_109/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen_Tabellen/C43 , [templateId=raw](http://www.rki.de/cln_109/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen_Tabellen/C43) , [property=publicationFile.xls/C43.xls](http://www.rki.de/cln_109/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen_Tabellen/C43). Abgerufen am: 27.10.2011.
- (48) United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2010 Revision. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
<http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (49) Roche Pharma AG. Technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell im Anwendungsgebiet "BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom" für Deutschland. 2011.
- (50) Roche Pharma AG. Angepasste Darstellung der Todesursachenstatistik zum Bösartigen Melanom der Haut auf Datenbasis des Statistischen Bundesamtes Deutschland. 2012.
- (51) Rütten A. Maligne Melanome bei Kindern und Jugendlichen. Pathologe. 2007;437-44.
- (52) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence - SEER 17 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2009 Sub (1973-2007 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2007 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2010, based on the November 2009 submission. 2010.
- (53) Garbe C. Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Untersuchungen zur Metastasierung des malignen Melanoms. 2011.
- (54) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2010, Stand: 01.04.2011. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2010.pdf. Abgerufen am: 10.01.2012.

- (55) Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV) e. V. Zahlenbericht der Privaten Krankenversicherung 2010/2011. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: https://bestellungen.pkv.de/w/files/shop_zahlenberichte/zahlenbericht20102011.pdf. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (56) Garbe C, Bauer J, Stadler J, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: <http://ado-homepage.de/V4/downloads/Mutationstestung-MM-JDDG.pdf>. Abgerufen am: 03.01.2012.
- (57) Psyma International Marketing Research GmbH. Melanom: Status 2011 T1. 2011.
- (58) Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: http://www.asco.org/asco2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=78659. Abgerufen am: 01.12.2011.
- (59) PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und Evaluation im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2011.
- (60) Advanced Medical Services (AMS) GmbH. Systematische Literaturrecherche und Handsuche in Registern zur Bestimmung relevanter publizierter Daten zur Epidemiologie des metastasierten malignen Melanoms in Deutschland: Studienprotokoll und Ergebnisse. 2011.
- (61) Robert Koch-Institut (RKI). E-Mail: Anfrage bzgl Unterstützung Epidemiologie in Value Dossier. 2011.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	kontinuierlich	kontinuierlich	160
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	in Zyklen	3 ^a	1 ^a
a: Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation 3 Wochen bzw. 21 Tage - Behandlung jeweils an Tag 1. Dies ergibt bei 1,61 Monaten eine Behandlungsdauer von drei Zyklen mit je einem Behandlungstag. Die 1,61 Monate Behandlungsdauer wurden über das progressionsfreie Überleben der Dacarbazinpatienten in der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) geschätzt (siehe Begründung).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation wird nicht weiter in Subgruppen unterteilt, da es sich bereits um eine hoch selektierte Population handelt (nach BRAF-V600 Mutationsstatus). In Modul 4A dieses Dossiers wird anhand der Daten der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) der erhebliche Zusatznutzen von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ nachgewiesen. Die Daten – insbesondere aus den Subgruppenanalysen – der klinischen Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

Behandlungsmodus Vemurafenib

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.“ (1). Die Behandlungsdauer bis zur Krankheitsprogression wird anhand des progressionsfreien

Überlebens geschätzt. Zur Bestimmung des progressionsfreien Überlebens werden die Ergebnisse der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) verwendet (2). In dieser Studie wurde eine progressionsfreie Überlebenszeit von 5,32 Monaten bei täglicher Anwendung von Vemurafenib beobachtet. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wurde diese Monatsangabe in Tage umgerechnet (Annahme: 1 Monat entspricht 30 Tagen) und auf ganze Tage gerundet. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 160 Tagen für Vemurafenib.

Behandlungsmodus Dacarbazin

Gemäß Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ist beim metastasierten, malignen Melanom „die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig.“ (3). Aus diesem Grund wird auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin auf die Beobachtungen zum progressionsfreien Überleben der zulassungsrelevanten Studie NO25026 (BRIM3) zurückgegriffen, um die Behandlungsdauer zu bestimmen (2). In dieser Studie wurde eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 1,61 Monaten bei Anwendung von Dacarbazin beobachtet. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wurde diese Monatsangabe in Tage umgerechnet (Annahme: 1 Monat entspricht 30 Tagen) und auf ganze Tage gerundet. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 48 Tagen für Dacarbazin. Dieses im Vergleich zu Vemurafenib um den Faktor 3 verkürzte Zeitintervall ist einer der Gründe, warum die Zweckmäßigkeit aus Sicht von Roche zu hinterfragen ist (4).

In der Fachinformation sind verschiedene Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung von Dacarbazin bei der Behandlung des malignen Melanoms aufgeführt:

„Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15 – 30 Minuten) verabreicht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, 850mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen zu verabreichen.“ (5).

Zur Ermittlung der Behandlungsdauer wird daraus derjenige Therapiemodus gewählt, welcher auch in der zulassungsrelevanten Studie NO25026 (BRIM3) Anwendung fand: intravenöse Infusion am Tag 1 und danach alle 3 Wochen (2). Legt man die in der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) beobachtete progressionsfreie Überlebenszeit von 48 Tagen (1,61 Monate) bei Anwendung von Dacarbazin zugrunde, sind 3 Behandlungszyklen (Behandlung an Tag 1, 22 und 43 der Therapie) mit jeweils einem Behandlungstag (Gesamtbehandlungsdauer in Tagen: 3) notwendig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	160
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	3

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vemurafenib	307.200 mg (160 Gaben)
Dacarbazin	5.670 mg (bei 1,89m ² KOF, 3 Gaben) ^a
a: Grundlage der Berechnung ist die Dacarbazindosierung aus der klinischen Studien NO25026 (BRIM3): 1000 mg/m ² .	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib

Vemurafenib ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) noch nicht aufgeführt (6). Es liegt keine DDD vor.

Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Vemurafenib anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt (siehe unten).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Dacarbazin

Für Dacarbazin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 0,1 g zur parenteralen Verabreichung angegeben (6).

Obwohl für die Vergleichstherapie Dacarbazin laut WiDO 2011 eine DDD vorliegt, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ ist (7). Laut Aussage des WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ (7).

Aufgrund der verschiedenen Indikationen und Dosierungen von Dacarbazin kann der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht korrekt auf Basis einer DDD dargestellt werden (für Indikationen und Dosierungen siehe Fachinformationen Detimedac[®] (3) und Dacarbazin Lipomed[®] (5)).

Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Im Anwendungsgebiet gebräuchliches Verbrauchsmaß

Im Rahmen dieses Dossiers wird daher das gebräuchliche Verbrauchsmaß „Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche“ für die zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet. Die Dosierungen wurden der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) entnommen. Somit beziehen sich die Argumentation für den (Zusatz-)Nutzen und die der Kosten auf die gleiche Datenbasis.

Vemurafenib wird in einer Dosis von 1.920 mg pro Tag (4 Tabletten à 240 mg morgens und 4 Tabletten à 240 mg abends) verabreicht (1).

In der Studie NO25026 (BRIM3) wird Dacarbazin in einer Dosis von 1.000 mg pro m² Körperoberfläche einmal alle 3 Wochen verabreicht (2). Der Schätzer für den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression beträgt, wie oben beschrieben 1,61 Monate, was 3 Zyklen bzw. 3 Gaben entspricht.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs unter Verwendung der Daten eines „Durchschnittspatienten“ auf Basis der Destatis Mikrozensus-Daten bietet bestmögliche Genauigkeit (8). Der Durchschnittspatient wurde mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 75,6 kg definiert. Diese Werte entsprechen dem durchschnittlichen deutschen Bundesbürger laut Destatis Mikrozensus-Daten (8). Die entsprechende Körperoberfläche (KOF) in Quadratmeter (m²) berechnet sich aus der Formel von Dubois & Dubois (9).

In diesem Fall: $O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ (O = Oberfläche, G = Gewicht, H = Körpergröße)

O = 1,8858025 (gerundet auf 2 Nachkommastellen = 1,89 m² KOF).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vemurafenib	Zelboraf® 240 mg Filmtablette, 56 Stk., 2.888,20 EUR	2.516,55 EUR (0,19 EUR /mg)
Dacarbazin	Detimedac® 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 Stk., 179,29 EUR	122,95 EUR (0,123 EUR /mg)
	Dacarbazin Lipomed® 200mg Durchstechflasche, 10 Stk., 347,55 EUR	302,84 EUR (0,151 EUR /mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit

Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) (10). Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen auf Basis der Maßeinheit Milligramm wurden in Tabelle 3-15 zusätzlich die Kosten pro Milligramm nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte angegeben.

Kostenberechnung Vemurafenib (Zelboraf®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe, in Höhe von 2888,20 Euro (11), folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 369,60 EUR Rabatt¹ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1a SGB V (10)
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V (10)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 2.516,55 EUR.

Kostenberechnung Dacarbazin (Detimedac®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dacarbazin wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Detimedac® - siehe Tabelle 3-15).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe, in Höhe von 179,29 Euro (11), folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 8,01 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V (10)
- 13,35 EUR Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130a Abs. 3b SGB V (10)
- 32,93 EUR Rabatt durch Preismoratorium gemäß §130a Abs. 3a SGB V (10)
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V (10)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 122,95 EUR.

¹ Berechnet sich aus 16% Rabatt auf einen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 2.310 EUR

Kostenberechnung Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dacarbazin wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Dacarbazin Lipomed®- siehe Tabelle 3-15).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe, in Höhe von 347,55 Euro (11), folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 16,00 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V (10)
- 26,66 EUR Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß §130a Abs. 3b SGB V (10)
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V (10)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 302,84 EUR.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	EKG-Überwachung	5 (bei Behandlungsbeginn; nach Monat 1, 2 und 3; bei Dosisreduktion)	5
		Elektrolyt-Überwachung	5 (bei Behandlungsbeginn; nach Monat 1, 2, 3 und 4)	5
		Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen	2 (Anzahl nicht definiert, zwei Mal, da quartalsweise Abrechnung)	2
		Anale Untersuchung	2 (bei Behandlungsbeginn und Behandlungsende)	2
		Untersuchung des Beckens (bei Frauen)	2 (bei Behandlungsbeginn und Behandlungsende, quartalsweise Abrechnung)	2
		Überwachung Leberenzyme und Bilirubin	6 (monatlich)	6
		Überwachung der Nierenfunktion	6 (monatlich)	6
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung Lebergröße	1 (pro Behandlung)	1
		Überwachung Leberfunktion	2 (pro 3 Wochen Zyklus)	6
		Blutbild	2 (pro 3 Wochen Zyklus)	6
		Infusion	1 (pro 3 Wochen Zyklus)	3
		Zubereitung	1 (pro 3 Wochen Zyklus)	3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Vemurafenib

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Vemurafenib notwendig:

- „Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Während der ersten drei Behandlungsmonate werden, insbesondere bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, weitere Überwachungen monatlich empfohlen, danach alle drei Monate oder, je nach klinischer Indikation, öfter.“ (1)
 - Da die Abgrenzung von Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Anwendungsgebiet problematisch ist, werden die Erfordernisse zur Überwachung von Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung auf alle Patienten übertragen. Damit ergibt sich eine Überschätzung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen.
 - Gemäß den Ergebnissen der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) kam es im Median zu einer Dosisreduktion pro Patient (2). Somit ergibt sich für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen EKG-Überwachung und Elektrolyt-Überwachung eine Gesamtanzahl von jeweils 5 (bei Behandlungsbeginn; nach Monat 1, 2 und 3; bei Dosisreduktion) im Rahmen der Behandlungsdauer von 5,32 Monaten (gemäß der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) (2)).
- „Die Patienten sollen routinemäßig auf ophthalmologische Reaktionen überwacht werden.“ (1)
 - Der Begriff „routinemäßig“ wird in der Fachinformation nicht näher erläutert. Die für die Überwachung notwendige Spaltlampenuntersuchung ist als Teilleistung in der augenärztlichen Grundpauschale inkludiert. Für die Behandlungsdauer von 5,32 Monaten ist sie zweimal (einmal pro Quartal) zu berücksichtigen.
- „Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. [...] Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf cuSCC untersuchen. [...] Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgeführt werden.“ (1)
 - siehe unten, Angaben zur dermatologischen Untersuchung

- „Patienten sollten vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem sollte bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax/Brustkorbs durchgeführt werden.“ (1)
 - siehe unten, Kopf- und Halsuntersuchungen und CT-Scans der Brust
- „Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib sollte die Überwachung auf nicht-cuSCC bis zu 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sollten gemäß klinischer Praxis behandelt werden.“ (1)
 - Die Anzahl der analen Untersuchungen (Durchführung einer Prokto-/Rektoskopie) bzw. der Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) (Gynäkologische Untersuchung) werden mit jeweils zwei angenommen (Behandlungsbeginn und Behandlungsende). Klinisch indizierte Untersuchungen können nicht geschätzt werden und werden daher nicht berücksichtigt.
 - Da Untersuchungen des Beckens nur bei Frauen vorgesehen sind, werden diese auf den Frauenanteil (Frauenanteil im Vemurafenibarm (41%) gemäß der klinischen Studien NO25026 (BRIM3) (2))
- „Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.“ (1)
 - siehe unten, Angaben zur dermatologischen Untersuchung
- „Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden.“ (1)
 - Bei monatlicher Überwachung der Leberenzyme und Bilirubin ergibt sich im Rahmen der Behandlungsdauer von 5,32 Monaten (gemäß der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) (2)) eine Gesamtanzahl dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistung von 6 (bei Behandlungsbeginn; nach Monat 1, 2, 3, 4 und 5).
- Bei einer Leberfunktionsstörung: „Eine engmaschige Überwachung ist daher insbesondere nach den ersten Behandlungswochen erforderlich, da eine Akkumulation über einen verlängerten Zeitraum (mehrere Wochen) auftreten kann. Zusätzlich wird

während der ersten drei Monate empfohlen, jeden Monat eine Überwachung mittels EKG durchzuführen.“ (1)

- siehe oben (bezüglich EKG und Überwachung der Elektrolyte)
- Bei einer Nierenfunktionsstörung: „Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor [...]. Vemurafenib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.“ (1)
 - Da die Abgrenzung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen im Anwendungsgebiet problematisch ist, werden die Erfordernisse zur Überwachung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung auf alle Patienten übertragen. Die Frequenz der Überwachung orientiert sich an den Werten zur Überwachung der Leberfunktion. Damit ergibt sich eine Überschätzung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen.

Dermatologische Untersuchungen (inklusive Überwachung auf Hautläsionen), Kopf- und Halsuntersuchungen und ein CT-Scan der Brust werden als Bestandteil jeder Behandlung bzw. Nachsorge eines Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom erwartet und aus diesem Grund nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Die Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Überwachungsmaßnahmen dienen (sofern nicht exakt in der Fachinformation zu Vemurafenib angegeben) ausschließlich der Berechnung der Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen im Rahmen dieses Dossiers. Die Angaben ersetzen nicht das Urteil des Arztes in Bezug auf die Behandlung des individuellen Patienten.

Nichtberücksichtigung des Tests zur Bestätigung des BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus als zusätzliche GKV-Leistung

Bevor mit einer medikamentösen Therapie mit Vemurafenib oder Dacarbazin begonnen wird, muss bei allen Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600 Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen (1). „Die Testung sollte regelhaft bei allen Patienten mit nicht mehr resektablen Tumoren vor Einleitung einer medikamentösen Therapie (z.B. mit Dacarbazin oder Vemurafenib) durchgeführt werden“ (12), unabhängig davon, welches Arzneimittel der Patient anschließend in der Therapie erhält. Die Mutationstestung gehört somit zur Routinediagnostik (13). Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Vemurafenib zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V zu Vemurafenib nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen (13).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Dacarbazin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Dacarbazin notwendig:

- „Der regelmäßigen Überwachung von Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) kommt daher eine besondere Bedeutung zu.“ (3)
- „Aufgrund einer möglichen Knochenmarksuppression ist eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen notwendig.“ (3)
- „Höhere Dosierungen (von 200 bis 850 mg/m²) sollten als eine i.v. Infusion über 15-30 Minuten gegeben werden“ (3)
- „Aufgrund der Erhöhung des Thromboserisikos im Fall von Tumorerkrankungen wird häufig eine gerinnungshemmende Behandlung verabreicht. Wegen der starken intraindividuelle Variabilität der Gerinnungsfähigkeit im Verlauf von Erkrankungen sowie der Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Gerinnungshemmern und antineoplastischer Chemotherapie muss die INR des Patienten im Fall einer Behandlung mit oralen Gerinnungshemmern häufiger überwacht werden.“ (nur Fachinformation Dacarbazin Lipomed (5), in der Fachinformation von Detimedac[®] (3) nicht enthalten)

Im Rahmen der Fachinformation werden keine spezifischen Angaben zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Überwachung Lebergröße und Funktion sowie Blutbild aufgeführt. Leitlinien enthalten ebenfalls keine entsprechenden Angaben. Aus diesem Grund wird, nach Rücksprache mit einem dermato-onkologisch erfahrenen Arzt (Persönliche Kommunikation, Name des Gesprächspartners ist Roche bekannt, Kommunikation vom 07. Oktober 2011), davon ausgegangen, dass diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (mit Ausnahme der Überwachung der Lebergröße) zweimal im Rahmen eines Dacarbazinzyklus erforderlich sind (direkt vor einer Gabe und zwei Wochen nach der Infusion). Bei einer Behandlungsdauer von drei Zyklen (siehe Abschnitt 3.3.1) ergibt sich daraus eine Gesamtanzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen von jeweils sechs pro Patient.

Nach Auskunft eines dermato-onkologisch erfahrenen Arztes wird eine Überwachung der Lebergröße bei Dacarbazinpatienten in der klinischen Praxis nicht durchgeführt (Persönliche Kommunikation, Name des Gesprächspartners ist Roche bekannt, Kommunikation vom vom 07. Oktober 2011). Um dem Text der Fachinformation gerecht zu werden, wird angenommen, dass die Lebergröße nur einmal pro Behandlung bei einem Dacarbazinpatienten mittels Sonographie überwacht wird.

Es wird des Weiteren angenommen, dass die INR (International Normalized Ratio)-Messung der Dacarbazinpatienten über die Bestimmung des Blutbildes (Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma) erfasst ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Vemurafenib)	Kosten pro Einheit in Euro
EKG-Überwachung	7,89 EUR
Elektrolyt-Überwachung	2,40 EUR
Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen	14,90 EUR (pro Quartal)
Anale Untersuchung	8,41 EUR
Untersuchung des Beckens (bei Frauen)	14,54 EUR (pro Quartal)
Überwachung Leberenzyme und Bilirubin	1,00 EUR
Überwachung der Nierenfunktion	0,50 EUR
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Dacarbazin)	Kosten pro Einheit in Euro
Überwachung Lebergröße und Funktion	20,75 EUR
Blutbild	0,50 EUR
Infusion	5,61 EUR
Zubereitung	69,00 EUR

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung dar (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2012). In der folgenden Tabelle 3-18 werden die zugrundeliegenden EBM-Kennziffern jeder, in Tabelle 3-16 aufgeführten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt:

Tabelle 3-18: Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen – Zugrundeliegende EBM-Kennziffern

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Vemurafenib)	Zuzuordnende EBM-Kennziffern	Bewertung gemäß EBM
EKG-Überwachung	27320 (EKG)	225 Punkte
Elektrolyt-Überwachung	32081 (Kalium)	0,25 EUR
	32082 (Calcium)	0,25 EUR
	32083 (Natrium)	0,25 EUR
	32084 (Chlorid)	0,25 EUR

	32248 (Magnesium)	1,40 EUR
Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen	06212 (augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)	425 Punkte (pro Quartal)
Anale Untersuchung	03331 (Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex)	240 Punkte
Untersuchung des Beckens (bei Frauen)	08212 (Frauenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)	415 Punkte (pro Quartal)
Überwachung Leberenzyme und Bilirubin	32068 (Alkalische Phosphatase)	0,25 EUR
	32069 (GOT)	0,25 EUR
	32070 (GPT)	0,25 EUR
	32058 (Bilirubin gesamt)	0,25 EUR
Überwachung der Nierenfunktion	32065 (Harnstoff)	0,25 EUR
	32066 (Kreatinin (Jaffé-Methode))	0,25 EUR
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Dacarbazin)	Zuzuordnende EBM-Kennziffern	Bewertung gemäß EBM
Überwachung Lebergröße und Funktion	32113 (Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma)	0,60 EUR
	32435 (Albumin)	3,40 EUR
	32069 (GOT)	0,25 EUR
	32070 (GPT)	0,25 EUR
	32078 (Cholinesterase)	0,40 EUR
	32058 (Bilirubin gesamt)	0,25 EUR
	33042 (Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren)	445 Punkte
Blutbild	32120 (Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung)	0,50 EUR
Infusion	02100 (Infusion)	160 Punkte

Quelle: (14)

Dacarbazin wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion verabreicht (3).

Zur Dauer der Infusion finden sich folgende Angaben:

- „Höhere Dosierungen (von 200 bis 850 mg/m²) sollten als eine i.v. Infusion über 15-30 Minuten gegeben werden“ (3)
- „Dacarbazine was administered intravenously 1000 mg/m² up to 60 minutes“ (2)

Daraus ist ersichtlich, dass eine Dacarbazin-Infusion eine Infusionsdauer von einer Stunde nicht übersteigt. Aus diesem Grund wird für die Kostenberechnung die EBM-Kennziffer 02100 (Infusion) zu Grunde gelegt.

Gemäß Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V in seiner 23. Sitzung am 5./11. Oktober 2010 wird der Bundeseinheitliche Basisfallwert, wie folgt, quantifiziert: „Der bundeseinheitliche Orientierungswert gemäß § 87 Abs. 2e Satz 1 Nr. 1 SGB V für die Jahre 2011 und 2012 beträgt 3,5048 Cent.“ (15)

Daraus ergeben sich, basierend auf dem zugeordneten EBM-Punktwert, für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folgende Kosten:

- EKG-Überwachung	7,89 EUR.
- Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen (Quartal abrechenbar)	14,90 EUR (einmal pro Quartal)
- Anale Untersuchung	8,41 EUR
- Untersuchung des Beckens (bei Frauen) (Quartal abrechenbar)	14,54 EUR (einmal pro Quartal)
- Überwachung der Lebergröße (mittels Sonographie)	15,60 EUR
- Infusion	5,61 EUR.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	EKG-Überwachung	39,45 EUR	29.863,65 EUR (29.035,20 EUR – 33.966,45 EUR)
		Elektrolyt-Überwachung	12,00 EUR	9.084,00 EUR (8.832,00 EUR – 10.332,00 EUR)
		Überwachung auf ophthalmologische Reaktionen	29,80 EUR	22.558,60 EUR (21.932,80 EUR – 25.657,80 EUR)
		Anale Untersuchung	16,82 EUR	12.732,74 EUR (12.379,52 EUR – 14.482,02 EUR)
		Untersuchung des Beckens (bei Frauen)	29,08 EUR ^a	9.025,56 EUR (8.775,18 EUR - 10.265,53 EUR ^b)
		Überwachung Leberenzyme und Bilirubin	6,00 EUR	4.542,00 EUR (4.416,00 EUR – 5.166,00 EUR)
		Überwachung der Nierenfunktion	3,00 EUR	2.271,00 EUR (2.208,00 EUR – 2.583,00 EUR)
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Überwachung Lebergröße und Funktion	46,50 EUR	35.200,50 EUR (34.224,00 EUR – 40.036,50 EUR)
		Blutbild	3,00 EUR	2.271,00 EUR (2.208,00 EUR – 2.583,00 EUR)
		Infusion	16,83 EUR	12.740,31 EUR (12.386,88 EUR – 14.490,63 EUR)
		Zubereitung	207 EUR	159.699,00 EUR (152.352,00 EUR – 178.227,00 EUR)
<p>a: Zusatzkosten pro Patientin. Bei einem Bezug auf die gesamte Zielpopulation anteilig mit 11,63 EUR zu berücksichtigen (entspricht einem Frauenanteil von 41% in Bezug auf die gesamte Zielpopulation).</p> <p>b: bezogen auf einen Frauenanteil von 41%.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	57.659 EUR	43.634.920 EUR (42.424.440 EUR – 49.629.678 EUR) ^b
Dacarbazin (Detimedac [®])	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	971 EUR	734.850 EUR (714.465 EUR – 835.807 EUR)
Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed [®])	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	1.130 EUR	855.032 EUR (831.312 EUR – 972.500 EUR)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (757), die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2012 behandelten Patienten (372) sind in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.</p>			

Die Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient (75,6 kg Körpergewicht, einer Größe von 172 cm und einer Körperoberfläche von 1,89 m²) berechnen sich wie folgt:

Jahrestherapiekosten Vemurafenib:

Vemurafenib wird in einer Dosis von 960 mg (vier Tabletten à 240 mg) zweimal täglich verabreicht (1). Dies ergibt eine Wirkstoffmenge pro Tag in Höhe von 1.920 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 160 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Vemurafenib für eine ununterbrochene Therapie auf 307.200 mg/1.280 Tabletten. Die Kosten

für die GKV pro Packung (56 Filmtabletten à 240 mg) Vemurafenib (siehe Tabelle 3-15) summieren sich auf 2.516,55 EUR. Dividiert man diese Kosten durch den Inhalt, ergibt sich ein Preis pro Tablette von 44,94 EUR. Die Kosten pro Tagesdosis belaufen sich folglich auf 359,52 EUR. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Vemurafenib sind somit mit 57.523,20 EUR zu beziffern. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, gemäß Abschnitt 3.3.4, betragen die Jahrestherapiekosten von Vemurafenib 57.641,90 EUR pro Patient und Jahr. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 757 (736 – 861) Patienten gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 43.634.919,81 EUR (42.424.439,87 EUR – 49.629.677,62 EUR).

Jahrestherapiekosten Dacarbazin (Detimedac[®]):

Dacarbazin wird in einer Dosis von 1.000 mg pro m² Körperoberfläche als maximal 60 Minuten dauernde Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht (2). Dies ergibt eine Wirkstoffmenge pro Gabe in Höhe von 1.890 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 48 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Dacarbazin für eine ununterbrochene Therapie mit 3 Gaben auf 5.670 mg. Die Kosten für die GKV pro 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel Dacarbazin (Detimedac[®]; siehe Tabelle 3-6) summieren sich auf 122,95 EUR. Dividiert man diese Kosten durch den Inhalt, ergibt sich ein Milligrammpreis von 0,123 EUR. Pro Gabe belaufen sich die Kosten folglich auf 232,47 EUR. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Dacarbazin (Detimedac[®]) sind somit mit 697,41 EUR zu beziffern. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, gemäß Abschnitt 3.3.4, betragen die Jahrestherapiekosten von Dacarbazin (Detimedac[®]) 970,74 EUR pro Patient und Jahr. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 757 (736 – 861) Patienten gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 734.850,18 EUR (714.464,64 EUR – 835.807,14 EUR).

Jahrestherapiekosten Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed[®]):

Dacarbazin wird in einer Dosis von 1.000 mg pro m² Körperoberfläche als maximal 60 Minuten dauernde Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht (2). Dies ergibt eine Wirkstoffmenge pro Gabe in Höhe von 1.890 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 48 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Dacarbazin für eine ununterbrochene Therapie mit 3 Gaben auf 5.670 mg. Die Kosten für die GKV pro 2.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed[®]; siehe Tabelle 3-6) summieren sich auf 302,84 EUR. Dividiert man diese Kosten durch den Inhalt, ergibt sich ein Milligrammpreis von 0,151 EUR. Pro Gabe belaufen sich die Kosten folglich auf 285,39 EUR. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed[®]) sind somit mit 856,17 EUR zu beziffern. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, gemäß Abschnitt 3.3.4, betragen die Jahrestherapiekosten von Dacarbazin (Dacarbazin Lipomed[®]) 1.129,50 EUR pro Patient und Jahr. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 757 (736 – 757) Patienten gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben

sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 855.031,50 EUR (831.312,00 EUR – 972.499,50 EUR).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

1. Zu erwartender Versorgungsanteil für Vemurafenib innerhalb des Anwendungsgebiets

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Vemurafenib nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Patientenpräferenzen.

Aktuelle Versorgungssituation

Wie im Abschnitt 3.2.3 dargestellt, geht die Roche Pharma AG für 2012 von 757 GKV-Versicherten, neu erkrankten erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (plausibelstes Szenario) aus. Für diese Patienten wird durch die Behandlung mit Vemurafenib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Dacarbazin erreicht.

Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten

Nach einer internationalen Marktforschungsstudie, die im Auftrag von F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt wurde (Erhebungszeitraum Ende 2010), werden 90% (95% KI: 86%; 94%) der Patienten innerhalb der Zielpopulation „aktiv behandelt“ (16). „Aktiv behandelt“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind und diese auch tatsächlich erhalten werden. Entsprechend der Marktforschungsstudie erhalten 10% dieser Patienten keine systemische antineoplastische Therapie. Gründe dafür sind z.B. die Folgenden:

- der Patient willigt in keine systemische antineoplastische Therapie ein
- die klinischen Fakten sprechen gegen ein Ansprechen des Patienten auf eine weitere Therapie

- der Allgemeinzustand des Patienten lässt keine weitere Behandlung mehr zu.

Somit geht die Roche Pharma AG für das Jahr 2012 davon aus, dass es **681** Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom gibt, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten.

Anzahl von Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Zur Bestimmung der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die in klinischen Studien behandelt werden, wurde von der Psyma International Medical Marketing Research GmbH eine Marktforschungsstudie mit zwei Erhebungswellen 2011 durchgeführt (17).

1. Messung der ersten Erhebungswelle mit dem Erhebungszeitraum Mai und Juni 2011: 25% der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die eine aktive systemische Behandlung erhalten, waren in klinischen Studien eingeschlossen.
2. Messung der zweiten Erhebungswelle mit dem Erhebungszeitraum Oktober und November 2011: 18% der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die eine aktive systemische Behandlung erhalten, waren in klinischen Studien eingeschlossen.

Zur Bestimmung des Anteils, der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die in klinische Studien eingeschlossen sind, wird der Mittelwert aus den beiden Erhebungswellen der Marktforschungsstudie verwendet. Somit geht die Roche Pharma AG für das Jahr 2012 davon aus, dass 22% der Patienten aufgrund ihrer Teilnahme an klinischen Studien nicht für eine Therapie mit Vemurafenib infrage kommen (**531** Patienten verbleibend).

Behandlungsanteile

Zudem nimmt die Roche Pharma AG für das Kalenderjahr 2012 an, dass ein Anteil von 70% der aktiv und außerhalb von klinischen Studien behandelten Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Vemurafenib erhält. Dies würde für das Jahr 2012 einer Anzahl von **372** Patienten entsprechen. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation geht die Roche Pharma AG davon aus, dass bereits 2012 der Großteil der infrage kommenden der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation mit Vemurafenib behandelt wird. Die verbleibenden 30% der GKV-Patienten in der Zielpopulation werden im Jahr 2012 eine andere Therapieoption erhalten. Die Abschätzung der Behandlungsanteile der Roche Pharma AG stützt sich auf das Feedback von relevanten Therapeuten (Expertengremien).

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Gegenanzeigen vor (1). Eine Behandlung von Patienten mit einem QTc-Ausgangswert

von >500 ms ist nicht empfohlen (1). Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Vemurafenib erhalten werden (18). Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Ein Abzug von Patienten, die die Therapie abgebrochen haben an dieser Stelle, wäre damit gleichzusetzen, dass die Patienten keine Vemurafenibtherapie erhalten würden. Es käme also zu einer Unterschätzung der Vemurafenibdosis für diese Patienten. Stattdessen wird auf der Kostenseite die mediane Vemurafenibdosis pro Tag in der Studie NO25026 (BRIM3) verwendet, die sowohl Therapieabbrüche als auch Dosismodifikationen enthält.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Vemurafenib, Prognose 2012

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	757
Aktiv behandelt mit antineoplastischer systemischer Therapie (90%)	681
Patienten in der Zielpopulation GKV, die in klinischen Studien behandelt werden (22%)	531
Anteil Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600 Mutation in der GKV (70%)	372
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%)	372
Versorgungsanteil Vemurafenib an Zielpopulation	372 ($\hat{=}$ 49,1% der GKV-Zielpopulation)

Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.

Aufteilung ambulant/stationär

Auf Grundlage einer Marktforschungsstudie von Genactics SAS, die im Auftrag von der F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt wurde, wurde folgende Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich gemessen:

Insgesamt werden in dieser Marktforschungsstudie 34% der Patienten mit Melanom im stationären Bereich behandelt, während 66% eine ambulante Therapie erhalten. Demnach werden, ausgehend von 372 Patienten (vgl. Tabelle 3-21) im Jahr 2012 246 Patienten im ambulanten und 126 Patienten im stationären Bereich mit Vemurafenib behandelt.

Aufgrund der Tatsache dass Vemurafenib eine orale Therapie ist, nimmt die Roche Pharma AG jedoch an, dass der Anteil der ambulant behandelten Patienten für Vemurafenib höher

sein könnte als in der Marktforschungsstudie ermittelt wurde. Für diese Annahme liegt jedoch keine belastbare Datenquelle vor.

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Dosismodifikationen

In der Fachinformation zu Vemurafenib ist folgendes Vorgehen zur Dosisanpassung empfohlen:

„Die Behandlung symptomatischer Nebenwirkungen oder einer QTc-Verlängerung kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung und/oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen.“ (1)

Um diese patientenindividuellen Maßnahmen exakt abzubilden, wird auf die beobachtete mediane Dosierung von 1.874 mg pro Tag und Patient im Rahmen der Studie NO25026 (BRIM3) zurückgegriffen (2). In der ermittelten durchschnittlichen Dosierung wurden alle Faktoren zur Dosisanpassung/Therapieabbruch gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	56.294 EUR	13.848.251 EUR

Vemurafenib wird unter Berücksichtigung von Dosismodifikationen mit einer Dosis 1.874 mg pro Tag verabreicht (2). Bei einer Behandlungsdauer von 160 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Vemurafenib für eine ununterbrochene Therapie auf 299.840 mg/1.250 Tabletten (aufgerundet). Die Kosten für die GKV pro Packung (56 Filmtabletten à 240 mg) Vemurafenib (siehe Tabelle 3-15) betragen 2.516,55 EUR. Dividiert man diese Kosten durch den Inhalt, ergibt sich ein Preis pro Tablette von 44,94 EUR. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Vemurafenib betragen somit 56.175 EUR. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, gemäß Abschnitt 3.3.4, betragen die Jahrestherapiekosten von Vemurafenib 56.293,70 EUR pro Patient und Jahr. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 246 ambulant behandelten Patienten gemäß Abschnitt 3.3.6 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für den Versorgungsanteil von Vemurafenib an der Zielpopulation von 13.848.250,69 EUR für das Jahr 2012 (für einen

höheren Anteil an ambulant behandelten Patienten (beispielsweise 80%) würden die Jahrestherapiekosten der GKV 16.775.522 EUR betragen. Allerdings konnte für diesen oder andere Anteile an ambulant behandelten Patienten über 66% keine valide Quelle identifiziert werden).

2. Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Marktforschungsstudie “Metastatic Melanom: Market Opportunity Assessment” die von Genactics SAS durchgeführte wurde, ergibt sich folgende aktuelle Therapiesituation: Dacarbazin wird mit 53% am häufigsten zur Therapie von nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom in Deutschland eingesetzt. Es folgen Temozolomid (10%) und Fotemustin (5%). Ungefähr ein Viertel der Patienten (27%) erhalten eine Behandlung mit verschiedenen Kombinationsregimen (z.B. Polychemotherapie, Chemoimmuntherapie). (16).

Tabelle 3-23: Aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom

Wirkstoff	Versorgungssituation
Dacarbazin	53%
Andere medikamentöse Behandlungen inkl. Kombinationsregime	47%

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entwicklung der Zielpopulation 2012 bis 2017

Die Roche Pharma AG nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-8 an. Für die Testrate wird, wie in Tabelle 3-24 dargestellt, ein Anstieg erwartet. Der Anteil der Patienten mit einer BRAF-V600 Mutation und der Patienten in der GKV wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-24: Entwicklung der Zielpopulation (Werte des plausibelsten Szenarios), 2012 – 2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz Melanom im nicht resezierbaren Stadium IIIC und in Stadium IV	3.083	3.114	3.206	3.268	3.331	3.395
Anteil GKV-Patienten	2.744 (89%)	2.771 (89%)	2.853 (89%)	2.909 (89%)	2.965 (89%)	3.022 (89%)
BRAF-V600 Mutation Testrate	1.646 (60%)	2.494 (90%)	2.711 (95%)	2.763 (95%)	2.816 (95%)	2.870 (95%)
Anteil an GKV-Patienten mit Melanom in Stadium IIIC (nicht-resezierbar) und Stadium IV mit BRAF-V600 Mutation	757 (46%)	1.147 (46%)	1.247 (46%)	1.271 (46%)	1.296 (46%)	1.320 (46%)
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.						

Entwicklung der Versorgungsanteile 2012 bis 2017

Wegen der Markteinführung von weiteren Therapieoptionen und Wirkmechanismen, wie weiteren BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren, nimmt die Roche Pharma AG an, dass sich die Versorgungsanteile von Vemurafenib innerhalb der beschriebenen Zielpopulation (49,1%, siehe Tabelle 3-21) bis 2017 nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist. Da die Dauer der Therapie gemäß Fachinformation patientenindividuell variieren kann, abhängig von Krankheitsprogression und dem Auftreten von Nebenwirkungen/Toxizitäten, wurde der Faktor progressionsfreies Überleben aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) zur Abschätzung der Gesamtbehandlungsdauer herangezogen, um diese so valide wie möglich darzustellen.

3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von Vemurafenib und der relevanten Vergleichstherapie Dacarbazin als unzureichend eingestuft (Begründung: Abschnitt 3.3.2) (7). Aus diesem Grund werden im Rahmen dieses Dossiers die Dosierungen aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) entnommen.

3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauertaxe (Stand: 15. Januar 2011) (11). Um die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Vemurafenib und die Vergleichstherapie Dacarbazin mit validen Angaben für das Jahr 2012 zu belegen, wurden die aktuell in der Lauertaxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise auf Basis der neuen, ab 01. Januar 2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung umgerechnet und im Dossier als Grundlage verwendet (19). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte), auf Basis der aktuellen Fassung des SGB V angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (10).

3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Vemurafenib bzw. Dacarbazin durchsucht. Die Häufigkeit der einzelnen Leistungen wurde anhand der Angaben in der Fachinformation bestimmt. Beim Fehlen spezifischer Angaben zur Häufigkeit, sowohl in der Fachinformation als auch in Leitlinien, wurden nach Rücksprache mit einem dermato-onkologisch erfahrenen Arzt (Persönliche Kommunikation, Name des Gesprächspartners ist Roche bekannt, Kommunikation vom 07. Oktober 2011) eigene Annahmen zur Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung angegeben, um den klinischen Alltag so valide wie möglich darzustellen.

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (mit Wirkung ab 01. Januar 2012) für das Jahr 2012 (14).

3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

3.3.6

Zu erwartende Versorgungsanteil für Vemurafenib innerhalb des Anwendungsgebiets

Die von Genactics SAS durchgeführte Studie “Metastatic Melanom: Market Opportunity Assessment” ist eine internationale Marktforschungsstudie, die in den Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, UK, Australien und USA im August und September 2010 durchgeführt wurde, um die aktuelle Therapie des metastasierten Melanoms zu ergründen. Insgesamt wurden in der Studie 251 internistische Onkologen und Dermatologen befragt, wobei in Deutschland 22 internistische Onkologen und 13 Dermatologen in die Studie

eingeschlossen wurden. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentierte dabei 5 unterschiedliche Patientenfälle, die mit verschiedenen Medikamenten der klassischen Chemotherapie aktuell behandelt wurden. Die teilnehmenden Ärzte dokumentierten dabei retrospektiv die letzten 5 Patientenfälle mit metastasiertem Melanom. Insgesamt wurden in der Studie 1.240 Patientenfälle dokumentiert, wobei in Deutschland 175 Patientenfälle erhoben wurden. Der Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten wurde aus dieser Studie entnommen.

Die Marktforschungsstudie „Melanom: Status 2011“ wurde im April/Mai 2011 (20) und im Oktober/November 2011 (17) von der Psyma International Medical Marketing Research GmbH bundesweit durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Status der Therapie in der Indikation metastasiertes Melanom darzustellen. Dabei waren insbesondere die Themen aktuelle Verordnungspraxis, Therapiewahl, Entscheidungsrationale für die Therapiewahl und die Wahrnehmung neuer Therapieoptionen im Fokus dieser Marktforschungsstudie. Um Entwicklungen im Markt aufzuzeigen, wurden 2011 zwei Erhebungen durchgeführt. Insgesamt wurden pro Erhebung jeweils 100 Dermatologen mit onkologischem Schwerpunkt und Internisten mit onkologischem Schwerpunkt befragt. Der Anteil der Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden, wurde in dieser Marktforschungsstudie entnommen. Zur Berechnung der Anzahl der Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen sind, wurde der Mittelwert aus beiden Erhebungen verwendet.

Der Anteil der Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden, ist eine Annahme der Roche Pharma AG.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Vemurafenib entnommen (1).

Um die Kostensituation der Behandlung präziser abbilden zu können, wurden in die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile die Angaben zu Dosismodifikationen aus der Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) eingeschlossen.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten wurde aus der Marktforschungsstudie Genactics SAS “Metastatic Melanom: Market Opportunity Assessment” (Methodik siehe oben) entnommen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus der Marktforschungsstudie Genactics SAS “Metastatic Melanom: Market Opportunity Assessment” (Methodik siehe oben) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf[®]: finale Reversion nach CHMP mit eingearbeiteten Kommentaren (linguistic comments) an Europäische Kommission. 2011.
- (2) Hoffmann-La Roche Inc. Clinical Study Report - NO25026 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIc or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine. 2011.
- (3) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac © , Stand: 11.07.2006. 2006.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § Abs. 1 AM-NutzenV, Stand: 01.11.2011. 2011.
- (5) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (6) Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Zuletzt geändert: 2012. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf>. Abgerufen am: 03.01.2012.
- (7) Fricke G, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_cd-atcmethindex_0411.zip. Abgerufen am: 27.10.2011.
- (8) Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2009. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerperma_C3_9Fe5_239003099004_property=file.pdf. Abgerufen am: 19.01.2012.
- (9) DuBois D, DuBois E. Clinical Calorimetry: Tenth paper - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
- (10) Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 28.07.2011. 2011.
- (11) WINAPO SQL. Lauer-Steuer, Stand: 15.01.2012. 2012.

- (12) Garbe C, Bauer J, Stadler J, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: <http://ado-homepage.de/V4/downloads/Mutationstestung-MM-JDDG.pdf>. Abgerufen am: 03.01.2012.
- (13) Dierks+Bohle Rechtsanwälte. Rechtsgutachten, Stand: 22.12.2011. 2011.
- (14) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2012. Zuletzt geändert: 2012. Verfügbar unter: <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=dca3b99abfa8c84a85697ff302754516&DocId=003757972&Page=1>. Abgerufen am: 12.01.2012.
- (15) Erweiterter Bewertungsausschuss. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung in den Jahren 2011 und 2012 in seiner 23. Sitzung am 5./11. Oktober 2010 mit Wirkung zum 1. Januar 2011. Zuletzt geändert: 2010. Verfügbar unter: http://www.dkgev.de/media/file/8413.RS331-10_Anlage.pdf. Abgerufen am: 19.01.2012.
- (16) Genactis. Metastatic Melanoma: Market Opportunity Assessment, Stand: 02.11.2010. 2010.
- (17) Psyma International Marketing Research GmbH. Melanom: Status 2011 T1. 2011.
- (18) Schulze-Bahr E, Mönnig G, Etzrodt D, Fenge H, Funke H, Seiler P, et al. Angeborene QT-Syndrome. Herzschr. 2002;13(3):121-9.
- (19) Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), Stand: 22.12.2011. 2011.
- (20) Psyma International Marketing Research GmbH. Melanom: Status 2011 T0. 2011.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen

Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib wurden bei Patienten mit Tumoren, die BRAF-V600 nicht-E Mutationen exprimieren, nicht ausreichend untersucht. Vemurafenib soll bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (1).

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.

Infrastruktur

Nicht zutreffend.

Behandlungsdauer

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Vemurafenib behandelten Patienten sind Fälle von cuSCC berichtet worden (darunter solche, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert werden).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf cuSCC untersuchen. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen. Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)

In klinischen Studien zur Anwendung von Vemurafenib bei Melanomen sind keine Fälle von nicht-cuSCC berichtet worden. Patienten sollen vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax/Brustkorbs durchgeführt werden.

Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen.

Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib soll die Überwachung auf nicht-cuSCC bis zu 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sollen gemäß klinischer Praxis behandelt werden.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurden neue Fälle von primären Melanomen berichtet. Diese Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Eine Überwachung auf Hautläsionen soll, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Leberschädigung

Unter Vemurafenib können Abweichungen der Laborwerte der Leber auftreten. Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden. Auffällige Laborwerte sollen durch Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Patienten mit durch Lebermetastasen bedingter leichter Leberfunktionsstörung ohne Hyperbilirubinämie können nach den allgemeinen Empfehlungen überwacht werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung können eine erhöhte Exposition haben. Eine engmaschige Überwachung ist daher insbesondere nach den ersten Behandlungswochen erforderlich, da eine Akkumulation über einen verlängerten Zeitraum (mehrere Wochen) auftreten kann. Zusätzlich wird während der ersten drei Monate empfohlen, jeden Monat eine Überwachung mittels EKG durchzuführen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Vemurafenib soll bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollen engmaschig überwacht werden.

Lichtempfindlichkeit

Bei Patienten, die Vemurafenib in klinischen Studien erhielten, wurde leichte bis schwere Lichtempfindlichkeit berichtet. Alle Patienten sollen angewiesen werden, während der Einnahme von Vemurafenib Sonnenexposition zu vermeiden. Während der Einnahme des Arzneimittels sollen Patienten dazu angehalten werden, schützende Kleidung zu tragen und eine Sonnencreme mit hohem UVA/UVB-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippschutz (Lichtschutzfaktor ≥ 30) zu verwenden, um sich im Freien gegen Sonnenbrand zu schützen.

Bei Grad 2 (nicht tolerierbarer) oder höherer Lichtempfindlichkeit werden Dosisanpassungen empfohlen.

Wirkungen von Vemurafenib auf andere Arzneimittel

Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Arzneimitteln erhöhen und die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln, einschließlich oraler Kontrazeptiva, verringern. Dosisanpassungen für vorwiegend über CYP1A2 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel sollen auf Grundlage der jeweiligen therapeutischen Fenster vor der gleichzeitigen Behandlung mit Vemurafenib in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin ist Vorsicht geboten und ein zusätzliches INR (*International Normalized Ratio*)-Monitoring zu erwägen.

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

Die Pharmakokinetik von Vemurafenib kann durch Arzneimittel, die P-Glykoprotein (P-gp) inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt werden (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin).

Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 (insbesondere Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [Hypericin]) 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

Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Koffein eine CYP1A2-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 2,5-fachen Anstieg (maximal bis zum 10-fachen) der Plasmaverfügbarkeit von Koffein nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Substanzen erhöhen und Dosisanpassungen sollen erwogen werden.

Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Midazolam eine CYP3A4-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 32%igen Abfall (maximal bis zu 80%igen) der Plasmaverfügbarkeit von Midazolam nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Aus diesem Grunde kann die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter, über CYP3A4 metabolisierter, oraler Kontrazeptiva verringert sein. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischem Fenster sollen erwogen werden.

In-vitro wurde bei einer Vemurafenib-Konzentration von 10 µM eine leichte Induktion von CYP2B6- beobachtet. Derzeit ist nicht bekannt, ob Vemurafenib bei einem Plasmaspiegel von 100 µM, der bei Patienten im Steady State (ungefähr 50 µg/ml) beobachtet wurde, möglicherweise die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP2B6-Substraten, wie z.B. Bupropion, verringert.

Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wiesen einige Patienten bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Warfarin eine erhöhte Warfarinbelastung auf (durchschnittlich 20 %). Bei Patienten mit Melanom ist bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin (CYP2C9) Vorsicht geboten.

Da Vemurafenib eine lange Halbwertszeit hat, kann die komplette inhibitorische Wirkung auf ein gleichzeitig angewendetes Arzneimittel möglicherweise erst nach 8 Tagen Behandlung mit Vemurafenib beobachtet werden.

Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib kann eine Auswaschzeit von mindestens 8 Tagen nötig sein, um Wechselwirkungen mit einer nachfolgenden Behandlung zu vermeiden.

Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme

In *in-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) ist. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vemurafenib die Exposition von anderen Arzneimitteln vergrößert, die über P-gp transportiert werden.

Die mögliche Wirkung von Vemurafenib auf andere Transporter (z.B. BCRP) ist zurzeit nicht bekannt.

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass der CYP3A4-Metabolismus und die Glucuronidierung für die Metabolisierung von Vemurafenib verantwortlich sind. Die biliäre Exkretion scheint ein weiterer wesentlicher Eliminierungsweg zu sein. Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirkung potenter Induktoren oder Inhibitoren der CYP3A4- und/oder der Transportprotein-Aktivität auf die Exposition von Vemurafenib zeigen. Vemurafenib soll in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren, Glucuronidierung und/oder Transportproteinen (z.B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Atazanavir) mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der Glucuronidierung und/oder CYP3A4 (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) kann zu einer suboptimalen Exposition von Vemurafenib führen und soll vermieden werden.

In *in-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-gp ist. Die Wirkungen von P-gp-Induktoren und –Inhibitoren auf die Vemurafenib-Exposition sind nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen (z.B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin), beeinträchtigt wird.

Zurzeit ist nicht bekannt, ob Vemurafenib auch ein Substrat anderer Transportproteine ist.

Weitere Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- In der Originalverpackung aufbewahren
- Vor Feuchtigkeit schützen

Auf besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung wird in Abschnitt 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan eingegangen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Es gibt im European Public Assessment Report für Vemurafenib keinen Anhang IV.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). Zusätzliche Pharmakovigilanz. <u>cuSCC – Halbjahresbericht:</u> Überwachung der Anzahl an Patienten, die die Behandlung aufgrund von cuSCC vorzeitig abbrechen, um zu beurteilen, ob Exzisionen sorgfältig durchgeführt	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Bei mit Vemurafenib behandelten Patienten sind Fälle von cuSCC berichtet worden (darunter solche, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>werden. Überwachung der Anzahl an unerwünschten cuSCC Ereignissen, um zu beurteilen, ob die berichtete Häufigkeit mit der Häufigkeit in klinischen Studien übereinstimmt und ob das derzeit vorgeschlagene Risikomanagement angemessen ist.</p> <p><u>Epidemiologische Studie:</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Inzidenz von kutanem SCC in einer Kohorte von Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) Mitgliedern, bei denen zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2005 ein Melanom diagnostiziert wurde. Ein sekundäres Ziel ist die Untersuchung, inwiefern sich relevante Kovariate, einschließlich Patientencharakteristika wie z. B. Alter, Geschlecht und Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Melanomeigenschaften wie z. B. klinischer Subtyp, Invasivität, Stadium und Lage sowie Tumorversorgung wie z. B. Operation, Chemo- und Strahlentherapie, auf den Ausgang auswirken (cuSCC). Ein drittes Ziel ist die Bewertung der Wechselwirkung zwischen Variablen, die sich bekanntermaßen auf das Melanomrisiko auswirken, und Variablen, die sich auf den cuSCC-Ausgang beziehen, darunter Größe, Lage, Differenzierungsgrad, KA-Typ und Invasivität.</p>	<p>werden). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf cuSCC untersuchen. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen. Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Fälle von cuSCC sind bei mit Vemurafenib behandelten Patienten berichtet worden. Die Häufigkeit des Auftretens von cuSCC bei mit Vemurafenib behandelten Patienten lag studienübergreifend bei ungefähr 20 %. Die Mehrzahl der operativ entfernten Läsionen, die von einem unabhängigen zentralen dermatopathologischen Labor untersucht wurden, wurde als SCC-Keratoakanthom Subtyp oder mit gemischten Keratoakanthom Merkmalen (52 %) klassifiziert. Die meisten als „Sonstige“ (43 %) klassifizierten Läsionen waren gutartige Hautläsionen (z.B. Verucca vulgaris, aktinische Keratose, benigne Keratose,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p><u>Präklinische wissenschaftliche Untersuchungen zur weiteren Charakterisierung des kutanen SCC:</u></p> <p>Weitere Untersuchung des Wirkmechanismus, der der Entwicklung des cuSCCs im Zusammenhang mit einer Vemurafenib-Behandlung zu Grunde liegt, aus einer nicht-klinischen Perspektive.</p> <p>Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positive nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden.</p> <p>MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom</p>	<p>Zyste/gutartige Zyste). Das cuSCC trat gewöhnlich früh im Behandlungszyklus auf, im Mittel mit einer Zeit von 7 bis 8 Wochen bis zum ersten Auftreten. Von den Patienten, bei denen cuSCC auftrat, kam es bei ungefähr 33 % zu einem mehr als einmaligen Auftreten, mit einem mittleren Zeitraum von 6 Wochen zwischen den Ereignissen. Fälle von cuSCC wurden im Normalfall durch einfache Exzision behandelt und die Patienten führten ihre Behandlung in der Regel ohne Dosisanpassung.</p>
Leberschädigung	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p> <p>Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positive nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden.</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung-Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>Unter Vemurafenib können Abweichungen der Laborwerte der Leber auftreten. Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden. Auffällige Laborwerte sollen durch Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Leberenzymabweichungen, die in der klinischen Phase III Studie berichtet wurden, sind nachfolgend als Anteil der Patienten, bei denen eine Veränderung der Leberenzyme vom Ausgangswert auf eine Grad 3 oder 4 Abweichung aufgetreten ist, aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr häufig: γ-GT - Häufig: ALT, alkalische Phosphatase, Bilirubin - Gelegentlich: AST <p>Es gab keine Erhöhungen auf Grad 4 bei ALT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin.</p>
Lichtempfindlichkeitsreaktionen / Sonnenbrand	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung-Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p>
Arthralgie	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion- Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Hautausschlag	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als Nebenwirkung aufgeführt.</p>
Erschöpfung (Fatigue)	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung-Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als Nebenwirkung aufgeführt.</p>
QTc-Verlängerung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p> <p>Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positive nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden.</p> <p>MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom</p>	<p>Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>QTc > 500 ms (Ausgangswert) - Behandlung nicht empfohlen. Anstieg der QTc einerseits auf > 500 ms und andererseits Abweichung von > 60 ms zu den Werten vor der Behandlung: Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Erstes Auftreten von QTc > 500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von < 60 ms zu den Werten vor der Behandlung: Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis QTc unter 500 ms sinkt. Siehe Überwachungsmaßnahmen im Abschnitt 4.4. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von QTc > 500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von < 60 ms zu den Werten vor der Behandlung: Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis QTc unter 500 ms sinkt. Siehe Überwachungsmaßnahmen im Abschnitt 4.4. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von QTc > 500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von < 60 ms zu den Werten vor der</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Behandlung: Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>In einer unkontrollierten, offenen Phase II-Studie mit zuvor behandelten Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT Verlängerungen beobachtet worden. Die Behandlung einer QTc-Verlängerung kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung und/oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>In einer unkontrollierten, offenen Phase II-Studie mit zuvor behandelten Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT Verlängerungen beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine QT Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Eine Behandlung mit Vemurafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long QT Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT Intervall verlängern.</p> <p>Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Während der ersten drei Behandlungsmonate werden, insbesondere bei Patienten mit mittlerer</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>bis schwerer Leberfunktionsstörung, weitere Überwachungen monatlich empfohlen, danach alle drei Monate oder, je nach klinischer Indikation, öfter. Bei Patienten mit einer QTc > 500 Millisekunden (ms) wird ein Behandlungsbeginn mit Vemurafenib nicht empfohlen. Falls die QTc während der Behandlung 500 ms übersteigt, soll die Behandlung mit Vemurafenib vorübergehend unterbrochen, Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium) korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Sobald die QTc unter 500 ms sinkt, soll die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, wie in Tabelle 1 beschrieben, wieder aufgenommen werden. Ein dauerhafter Abbruch der Vemurafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn die QTc sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch > 60 ms von den Werten vor der Behandlung abweicht.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Eine Analyse zentralisierter EKG-Daten aus einer offenen, unkontrollierten Phase II QT Substudie mit 132 Patienten, die eine Dosis von 960 mg Vemurafenib zweimal täglich erhielten (NP22657), zeigte eine expositionsabhängige QTc Verlängerung. Die mittlere QTc Wirkung blieb über den ersten Behandlungsmonat hinaus stabil bei 12 - 15 ms, wobei die größte mittlere QTc Verlängerung (15,1 ms; oberes 95 % KI: 17,7 ms) innerhalb der ersten 6 Monate beobachtet wurde (n = 90 Patienten). Bei zwei Patienten (1,5 %)</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		traten behandlungsbedingt absolute QTc Werte > 500 ms (CTC Grad 3) auf, und nur bei einem Patienten (0,8 %) trat eine QTc Veränderung von > 60 ms zum Ausgangswert auf (siehe Abschnitt 4.4).
Überempfindlichkeitsreaktionen und schwere dermatologische Reaktionen	Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion- Behandlung dauerhaft abbrechen.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, sind in Verbindung mit Vemurafenib berichtet worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können Stevens Johnson Syndrom, generalisierten Ausschlag, Erythem oder Hypotonie mit einschließen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen soll die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>In der klinischen Pivotalstudie wurden bei Patienten unter Vemurafenib Behandlung schwere dermatologische Reaktionen berichtet, einschließlich seltener Fälle des Stevens Johnson Syndroms und toxische epidermale Nekrolyse. Bei Patienten, bei denen</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>eine schwere dermatologische Nebenwirkung auftritt, soll die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.3 der Fachinformation:</u></p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, sind in Verbindung mit Vemurafenib berichtet worden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können Stevens Johnson Syndrom, generalisierten Ausschlag, Erythem oder Hypotonie mit einschließen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen soll die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Dermatologische Reaktionen (e)</p> <p>In der klinischen Pivotalstudie wurden bei Patienten unter Vemurafenib-Behandlung schwere dermatologische Reaktionen berichtet, einschließlich seltener Fälle des Stevens Johnson Syndroms und toxische epidermale Nekrolyse. Bei Patienten, bei denen eine schwere dermatologische Nebenwirkung auftritt, soll die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.</p>
Uveitis	Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	Safety Update Report).	<p>Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion- Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als häufige klinisch relevante Nebenwirkung aufgeführt, die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten in Phase 2 und 3 Studien auftrat.</p>
Retinaler Venenverschluss	Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als häufige klinisch relevante Nebenwirkung aufgeführt, die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten in Phase 2 und 3 Studien auftrat.</p>
Nicht kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht cuSCC)	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz.</u></p> <p>cuSCC – Halbjahresbericht:</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	<p>Überwachung der Anzahl an Patienten, die die Behandlung aufgrund von cuSCC vorzeitig abbrechen, um zu beurteilen, ob Exzisionen sorgfältig durchgeführt werden. Überwachung der Anzahl an unerwünschten cuSCC Ereignissen, um zu beurteilen, ob die berichtete Häufigkeit mit der Häufigkeit in klinischen Studien übereinstimmt und ob das derzeit vorgeschlagene Risikomanagement angemessen ist.</p> <p>Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positive nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden.</p> <p>MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom</p>	<p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion- Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>In klinischen Studien zur Anwendung von Vemurafenib bei Melanomen sind keine Fälle von nicht cuSCC berichtet worden. Patienten sollen vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle 6 Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax/Brustkorbs durchgeführt werden.</p> <p>Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen.</p> <p>Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib soll die Überwachung auf nicht cuSCC bis zu 6 Monate oder bis zur Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sollen gemäß klinischer Praxis behandelt werden.</p>
Lähmung des Nervus Facialis	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) - Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten.</p> <p>Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3- Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung- Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0 – 1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion- Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p>Grad 4</p> <p>Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0 – 1 vorliegt.</p> <p>Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).</p> <p>Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>Als häufige Nebenwirkung aufgeführt, die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten in Phase 2 und 3 Studien auftrat.</p>
Knochenmark Toxizität	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report)</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</u></p> <p>In einer in vitro Knochenmarks-Zytotoxizitäts-Studie wurde in einigen lympho hämatopoetischen Zellpopulationen von Ratte, Hund und Mensch in klinisch relevanten Konzentrationen eine leichte Zytotoxizität beobachtet.</p>
Neue primäre Melanome	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p> <p>MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>In klinischen Studien wurden neue Fälle von primären Melanomen berichtet. Diese Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Eine Überwachung auf Hautläsionen soll, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u></p> <p>In klinischen Studien wurden neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Eine Überwachung auf Hautläsionen soll, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, erfolgen.</p>
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Studie NP25396 (PAM)</p> <p>Interaktionsstudie mit Ketoconazol (PAM)</p> <p>Interaktionsstudie mit Rifampicin (PAM)</p> <p>Interaktionsstudie mit Digoxin (PAM)</p> <p>In vitro Studie der potentiellen Effekte von Vemurafenib auf die CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2E1 Aktivität (PAM)</p> <p>In vitro Studie hinsichtlich des Effekts auf Transportproteine (PAM)</p>	<p><u>Abschnitt 4.8, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der Fachinformation:</u></p> <p>Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Arzneimitteln erhöhen und die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln, einschließlich oraler Kontrazeptiva, verringern. Dosisanpassungen für vorwiegend über CYP1A2 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel sollen auf Grundlage der jeweiligen therapeutischen Fenster vor der gleichzeitigen Behandlung mit Vemurafenib in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).</p> <p>Bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin ist Vorsicht geboten und ein zusätzliches INR (<i>International Normalized Ratio</i>)-Monitoring zu erwägen.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Vemurafenib kann durch Arzneimittel, die P-Glykoprotein (P-gp) inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt werden (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Ranolazin).</p> <p>Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 (insbesondere Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [Hypericin]) soll nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine alternative Behandlung mit weniger induzierendem Potenzial soll zur Erhaltung der Wirksamkeit von Vemurafenib in Betracht gezogen werden.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen in der EU Fachinformation sind, wie folgt:</p> <p>Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate: Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Koffein eine CYP1A2-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 2,5-fachen Anstieg (maximal bis zum 10-fachen) der Plasmaverfügbarkeit von Koffein nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Substanzen erhöhen und Dosisanpassungen sollen erwogen werden.</p> <p>Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Midazolam eine CYP3A4-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 32%igen Abfall (maximal bis zu 80%igen) der Plasmaverfügbarkeit von Midazolam</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Aus diesem Grunde kann die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter, über CYP3A4 metabolisierter, oraler Kontrazeptiva verringert sein. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischem Fenster sollen erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</p> <p><i>In-vitro</i> wurde bei einer Vemurafenib-Konzentration von 10 µM eine leichte Induktion von CYP2B6- beobachtet. Derzeit ist nicht bekannt, ob Vemurafenib bei einem Plasmaspiegel von 100 µM, der bei Patienten im Steady State (ungefähr 50 µg/ml) beobachtet wurde, möglicherweise die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP2B6-Substraten, wie z.B. Bupropion, verringert.</p> <p>Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wiesen einige Patienten bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Warfarin eine erhöhte Warfarinbelastung auf (durchschnittlich 20 %) (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Melanom ist bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin (CYP2C9) Vorsicht geboten.</p> <p>Da Vemurafenib eine lange Halbwertszeit hat, kann die komplette inhibitorische Wirkung auf ein gleichzeitig angewendetes Arzneimittel möglicherweise erst nach 8 Tagen Behandlung mit Vemurafenib beobachtet werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib kann</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>eine Auswaschzeit von mindestens 8 Tagen nötig sein, um Wechselwirkungen mit einer nachfolgenden Behandlung zu vermeiden.</p> <p>Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme: In <i>in-vitro</i>-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) ist. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vemurafenib die Exposition von anderen Arzneimitteln vergrößert, die über P-gp transportiert werden. Die mögliche Wirkung von Vemurafenib auf andere Transporter (z.B. BCRP) ist zurzeit nicht bekannt.</p> <p>Wirkungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel auf Vemurafenib: <i>In-vitro</i>-Studien deuten darauf hin, dass der CYP3A4-Metabolismus und die Glucuronidierung für die Metabolisierung von Vemurafenib verantwortlich sind. Die biliäre Exkretion scheint ein weiterer wesentlicher Eliminierungsweg zu sein. Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirkung potenter Induktoren oder Inhibitoren der CYP3A4- und/oder der Transportprotein-Aktivität auf die Exposition von Vemurafenib zeigen. Vemurafenib soll in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren, Glucuronidierung und/oder Transportproteinen (z.B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Atazanavir) mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>Glucuronidierung und/oder CYP3A4 (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>]) kann zu einer suboptimalen Exposition von Vemurafenib führen und soll vermieden werden.</p> <p>In <i>in-vitro</i>-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-gp ist. Die Wirkungen von P-gp-Induktoren und –Inhibitoren auf die Vemurafenib-Exposition sind nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen (z.B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin), beeinträchtigt wird.</p> <p>Zurzeit ist nicht bekannt, ob Vemurafenib auch ein Substrat anderer Transportproteine ist.</p>
Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz.</u></p> <p>Neue Studie mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung</p>	<p><u>Routinemäßig:</u></p> <p>Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage</p> <p>Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation:</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u></p> <p>Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Patienten mit durch Lebermetastasen bedingter leichter Leberfunktionsstörung ohne Hyperbilirubinämie können nach den</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		<p>allgemeinen Empfehlungen überwacht werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung können eine erhöhte Exposition haben (siehe Abschnitt 5.2). Eine engmaschige Überwachung ist daher insbesondere nach den ersten Behandlungswochen erforderlich, da eine Akkumulation über einen verlängerten Zeitraum (mehrere Wochen) auftreten kann. Zusätzlich wird während der ersten drei Monate empfohlen, jeden Monat eine Überwachung mittels EKG durchzuführen.</p> <p><u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</u></p> <p>Auf der Grundlage präklinischer Daten und der Massenbilanz-Studie am Menschen wird der größte Teil von Vemurafenib über die Leber eliminiert. In der populationspharmakokinetischen Analyse, unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien mit Patienten mit metastasiertem Melanom, beeinflussten erhöhte AST- und ALT Werte von bis zum 3 fachen des oberen Normalwerts, die scheinbare Vemurafenib-Clearance nicht. Die Daten reichen nicht aus, um die Wirkung metabolischer oder exkretorischer Leberfunktionsstörung auf die Vemurafenib-Pharmakokinetik zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
Langzeitsicherheit	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u></p> <p>Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).</p>	<p><u>Keine</u></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Das Protokoll der Sicherheitsstudie (MO25515) wurde ergänzt, so dass die Patienten bis zu zwei Jahre nach der letzten Dosis Vemurafenib nachbeobachtet werden.	
Behandlung von Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). Studie NO25390	<u>Keine</u>
Zweite primäre Neubildung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Das Protokoll der Sicherheitsstudie (MO25515) wurde ergänzt, so dass die Patienten bis zu zwei Jahre nach der letzten Dosis Vemurafenib nachbeobachtet werden.	<u>Keine</u>
Patienten mit niedriger Exposition	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Analyseplan, um “post approval measures (PAM)” zu adressieren Studie zum Einfluss der Nahrungsaufnahme NP25396	<u>Keine</u>

Angaben zur Umsetzung

Epidemiologische Studie: die epidemiologische Studie befindet sich in Vorbereitung, hat aber noch nicht begonnen.

Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positive nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden: diese Studie befindet sich in Vorbereitung, hat aber noch nicht begonnen.

Studie MO25515: Diese Studie hat im März 2011 begonnen (clinicaltrials.gov: NCT01307397).

Studie NO25390: Diese Studie hat im April 2011 begonnen (clinicaltrialsregister.eu: 2011-000874-67).

Studie NP25396: Diese Studie hat im Januar 2011 begonnen (clinicaltrials.gov: NCT01264380).

(Stand der Informationen zur Umsetzung: Dezember 2011)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Diagnostische Testung für den Einsatz von Vemurafenib gemäß Fachinformation

Da der Test auf BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus gemäß Zulassung Voraussetzung für den Einsatz von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ ist, unterstützt die Roche Pharma AG unter Berücksichtigung der rechtlichen Rahmenbedingungen die Testung der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Melanom.

Rechtliche Rahmenbedingungen

Gemäß der aktuellen Rechtsprechung ist es Herstellern von Diagnostika und Therapeutika verboten, die Testung für ihre Produkte zu finanzieren (2).

Unterstützung der qualitätsgesicherten Anwendung der diagnostischen Testung

Zum Test auf BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus stehen verschiedene Verfahren zur Wahl:

- Cobas z480
- Weitere PCR-Methoden
- Pyro Sequenzierung
- Sanger Sequenzierung
- 454 „Deep Sequencing“ (3).

Um eine qualitätsgesicherte Anwendung der diagnostischen Testung sicherzustellen, haben die „[...] Deutsche Gesellschaft für Pathologie und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft in Kooperation mit Roche [...] vereinbart, einen Ringversuch für die Bestimmung der BRAF Mutation zu starten. Die Organisation liegt bei den zwei führenden Zentren in Berlin und Heidelberg, und weitere sieben Panel-Zentren werden den Ringversuch vorbereiten. Für die erfolgreiche Teilnahme, die zur richtigen Bestimmung aller untersuchten Gewebeproben führt, wird ein Zertifikat vergeben. An dem Ringversuch können sich 50-60 Institute beteiligen, die verantwortlich den Nachweis für BRAF Mutationen durchführen. Die Sicherung der diagnostischen Qualität und die Aufdeckung von Fehlerquellen sind für unsere Patienten von entscheidender Bedeutung.“ (3)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.4.1

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR) zu Vemurafenib in der aktuellsten Version ermittelt (EPAR in der Version vom Februar 2012).

3.4.2

Keine Angabe (es gibt keinen Anhang IV des European Public Assessment Reports von Vemurafenib).

3.4.3

Für die Angaben wurde der Risk Management Plan zu Vemurafenib in der Version 1.0 verwendet (Datenschnitt für diesen Risk Management Plan: 07.02.2011).

Zur Erfassung der Maßnahmen zur Umsetzung des Risk-Management-Plans wurden interne Dokumentationssysteme der Abteilung Drug Safety der Roche Pharma AG verwendet.

3.4.4

Die Angaben zur Sicherstellung der diagnostischen Testung für den Einsatz von Vemurafenib gemäß Fachinformation basieren auf rocheinternen Dokumenten und Projektplänen, sowie der Publikation „Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom – jetzt schon Routine?!“ auf der ADO-Webseite (<http://ado-homepage.de/V4/downloads/Mutationstestung-MM-JDDG.pdf>).

Rechtliche Rahmenbedingungen:

- Verbot der Finanzierung von Tests: Das maßgebliche Gerichtsurteil war Roche bekannt. Der Urteilstext wurde auf der Webseite des FS Arzneimittelindustrie e.V. (<http://www.fs-arzneimittelindustrie.de>) recherchiert.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf®: finale Reversion nach CHMP mit eingearbeiteten Kommentaren (linguistic comments) an Europäische Kommission. 2011.
- (2) Freiwillige Selbstkontrolle (FS) für die Arzneimittelindustrie e. V. § 25 Abs.1 FSA-Kodex Fachkreise - Übernahme von Kosten des Krankenhauses für Krebszellen-Mutationstest bei Patienten durch Unternehmen - Anreiz für die Beeinflussung von Therapieentscheidungen. Zuletzt geändert: 2010. Verfügbar unter:
http://www.fs-arzneimittelindustrie.de/nc/schiedsstelle/berichterstattung/fachkreise/?tx_berichterstattung_pi1%5Bsorting%5D=P&tx_berichterstattung_pi1%5Byear%5D=2011&tx_berichterstattung_pi1%5BshowUid%5D=17&tx_berichterstattung_pi1%5Bshow%5D=single.
Abgerufen am: 12.01.2012.

- (3) Garbe C, Bauer J, Stadler J, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter:
<http://ado-homepage.de/V4/downloads/Mutationstestung-MM-JDDG.pdf>.
Abgerufen am: 03.01.2012.