

Dokumentvorlage, Version vom 30.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.09.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens .....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCRP	Breast cancer resistance protein
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrom P450
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
P-gp	P Glykoprotein
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch V
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	ultraviolett
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 0 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


<b>Name:</b>	Prof. Dr. Jörg Ruof
<b>Position:</b>	Head Market Access
<b>Adresse:</b>	Emil-Barell Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen
<b>Telefon:</b>	+49 7624 14-3166
<b>Fax:</b>	+49 7624 14-2487
<b>E-Mail:</b>	grenzach.nutzenbewertung@roche.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

Diesem Wirkmechanismus entsprechend gehört Vemurafenib zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Vemurafenib ist der erste Proteinkinase-Inhibitor, der eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit malignem Melanom besitzt.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Zulassung von Vemurafenib wurden im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ keine Proteinkinase-Inhibitoren, sondern ausschließlich Chemotherapeutika und Immuntherapeutika eingesetzt. Durch einen zielgerichteten, hochspezifischen Wirkmechanismus, durch seine hohe Ansprechrate und durch eine erhebliche, signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unterscheidet sich Vemurafenib grundlegend von anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

- Dacarbazin besitzt eine Zulassung im entsprechenden Anwendungsgebiet.
- Derzeit ist Dacarbazin der am besten etablierte Wirkstoff in der Monotherapie des malignen Melanoms und wurde bis zu dem Markteintritt von Vemurafenib in 53% der Fälle zur Therapie beim malignen Melanom eingesetzt.
- Da sich aus der Prüfung der Therapieoptionen anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA-VerfO nur Dacarbazin ableiten lässt, entfällt die Prüfung mangels Alternativen auf Wirtschaftlichkeit.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zulassungsbehörden diskutierte Option einer einarmigen Phase III-Studie, als auch die Tatsache, dass seitens der Zulassungsbehörden auf ein 'Early Cross Over' gedrängt wurde, zeigt, dass Dacarbazin als nur eingeschränkt wirksame Vergleichstherapie im vorliegenden Fall zu hinterfragen ist. Die Tumorsprechraten des Wirkstoffs Dacarbazin sind gering und auch konnte in klinischen Studien bislang keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

Dennoch ist Roche mit der Wahl von Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dossier dem Beschluss des G-BA gefolgt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens

	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (Hazard Ratio)	0,37 [0,26; 0,55] <sup>a</sup> p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
Gesamtüberleben (medianes Überleben)	9,23 Monate <sup>a</sup> [8,05; nicht erreicht] Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
Gesamtüberleben (1-Jahres-Überlebensrate)	55,7% [50,3; 60,1] <sup>b</sup> vs. 38,0% [34,6; 41,5] <sup>c</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	erheblich
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (Hazard Ratio)	0,26 [0,20; 0,33] <sup>a</sup> p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
Gesamtansprechrates	48,4 % [41,6%; 55,2%] <sup>a</sup> vs. 5,5% [2,8%; 9,3%] <sup>a</sup> RR: 8,87 [5,03; 15,64] Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
Schmerz (VAS)	Mittelwert (SD) <sup>a</sup> : 2,2 (0,1) vs. 2,4 (0,2) Zeitabhängiger Behandlungseffekt p=0,34 Hauptbehandlungseffekt p=0,97 Wahrscheinlichkeit: Beleg	keiner

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Lebensqualität</b>		
FACT-M	Mittelwert (SD) <sup>a</sup> : 130,6 (1,30) vs. 127,2 (1,52) Zeitabhängiger Behandlungseffekt p=0,35 Hauptbehandlungseffekt p=0,91 Kein signifikanter Effekt für den Gesamtfragebogen und die einzelnen Subskalen Wahrscheinlichkeit: Beleg	keiner
a: Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 b: 1-Jahres-Überlebensrate für Vemurafenib, abgeleitet aus dem historischen Vergleich c: gepoolter Schätzer für Dacarbazin, abgeleitet aus dem historischen Vergleich		

*Gesamtüberleben*

Vemurafenib verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin signifikant ( $p < 0,0001$ ) (Datenschnitt 30. Dezember 2010). Dies wurde über die weiteren vier Datenschnitte statistisch signifikant bestätigt.

Auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation konnte in der Studie NO25026 (BRIM3) über alle Datenschnitte ein signifikanter Behandlungseffekt von Vemurafenib gezeigt werden (Hazard Ratio 0,11 (95% KI: 0,02; 0,54), Datenschnitt 30. Dezember 2010).

Aus dem historischen Vergleich ergibt sich ein Unterschied von 17,7% zwischen Vemurafenib und Dacarbazin in der 1-Jahres-Überlebensrate. Gegenüber der Differenz von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdoppelung des Unterschieds der 1-Jahres-Überlebensrate gleich. Aufgrund der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist davon auszugehen, dass selbst bei konservativer Betrachtung in der Studie NO25026 (BRIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Behandlungseffekt von Dacarbazin abgebildet wird. Es kann ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt durch eine Selektion BRAF Mutation-positiver Patienten hervorgerufen wird.

*Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie NO25026 (BRIM3) waren die am häufigsten unter einer Vemurafenibtherapie berichteten unerwünschten Ereignisse (UEs) (>30%): Rash, Fatigue, Arthralgien, Lichtempfindlichkeit, Nausea, Diarrhö, Alopezie und Kopfschmerzen. Das kutane Plattenepithelkarzinom wurde bei ca. 20% der Patienten beobachtet. Die Mehrheit aller dokumentierten UEs waren leichter oder mäßiger Intensität (NCI-CTCAE Grad 1 und 2).

Die durch Vemurafenib verursachten UEs werden als gut behandelbar eingeschätzt. Über ein Monitoring und/oder eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung ist ein effektives Management der UEs möglich.

Den gegenüber Dacarbazin häufiger auftretenden UEs steht ein bisher durch therapeutische Maßnahmen nicht erreichter Überlebensvorteil für Patienten im Anwendungsgebiet

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

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

Die Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) und dem historischen Vergleich. Die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt hohe Qualitätsstandards, da Einzelergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikanten, patientenrelevanten Effekten über vier Datenschnitte (bzw. fünf Datenschnitte bei Gesamtüberleben) vorliegen. Daher sind die Anforderungen an einen *Beleg* auf einen Zusatznutzen für die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt.

Der historische Vergleich setzt die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation mit historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

einer der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbaren Patientenpopulation. Die Aussagesicherheit dieses historischen Vergleichs entspricht einem Hinweis. Sowohl die Studie NO25026 (BRIM3) als auch der historische Vergleich belegen die Wirksamkeit von Vemurafenib in eindrucksvoller Weise. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen.

*Zusammenschau der Ergebnisse*

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer hochsignifikant ist und mit einer relativen Verminderung des Sterberisikos um 63% ( $p < 0,0001$ ) einhergeht. Eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer um 89% konnte im Rahmen der Wiedereinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung nun auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation gezeigt werden ( $p = 0,001$ ). Eine statistisch-signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin konnte über alle Datenschnitte hinweg bestätigt werden.

Im historischen Vergleich wurde zudem eine beachtliche Zunahme der 1-Jahres-Überlebensrate um 17,7% gegenüber Dacarbazin gezeigt.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. Die Food and Drug Administration (FDA) hat den Wert dieser innovativen Therapie sogar so hoch eingeschätzt, dass eine Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Studie NO25025 (BRIM3) empfohlen wurde, um den Patienten im Dacarbazinarm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zu ermöglichen.

Alle im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie stehenden UEs waren einfach zu diagnostizieren und behandelbar. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten malignen Melanoms haben die Inzidenzen dieser UEs einschließlich der sekundären Neoplasien keinen Einfluss auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib.

Diese Ergebnisse unterstreichen den hohen Stellenwert einer personalisierten Therapieoption wie Vemurafenib, die zielgerichtet die onkogene BRAF-Kinase hemmt. Vemurafenib leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Da nun im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib sämtliche verfügbare und vom G-BA geforderte Evidenz vorgelegt wurde, beantragen wir den Beschluss über die Nutzenbewertung zeitlich unbefristet zu erlassen.



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

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

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

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

Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Der wichtigste Umweltfaktor ist dabei die UV-Lichtexposition durch Sonnenstrahlen.

Die Prognose für Patienten bei einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom des Stadiums III oder IV ist sehr schlecht. Für Patienten mit Fernmetastasen ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10% besonders schlecht.

Vemurafenib ist ein potenter und selektiver Inhibitor des onkogenen BRAF. BRAF Mutationen finden sich bei ca. 50% aller malignen Melanome und sind die häufigsten Mutationen, die beim malignen Melanom auftreten. Die häufigste BRAF Mutation ist die V600E Mutation, die mehr als 90% der in Melanomen gefundenen BRAF Mutationen ausmacht. Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven BRAF-Aktivierung, was letztlich zu unkontrollierter Zellteilung führt.

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weltweit seit Jahren steigend. Seit den 1980er-Jahren haben sich die Erkrankungsraten mehr als verdreifacht. Das maligne Melanom liegt mit 3,6% aller Krebsneuerkrankungen an 8. Stelle bei Männern und mit 4,0% an 5. Stelle bei Frauen.

Alle bislang verfügbaren Therapieoptionen (mit Ausnahme von Ipilimumab in der Zweitlinientherapie) inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin sind als untereinander vergleichbar anzusehen. Diese Therapieoptionen sind durch geringe Ansprechraten und eine nicht signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Melanompatienten gekennzeichnet. Folglich besteht großer therapeutischer Bedarf nach besseren Therapieoptionen.

Durch einen zielgerichteten und hochspezifischen Wirkmechanismus, seine hohe Ansprechrate und durch eine erhebliche, signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unterscheidet sich Vemurafenib deutlich von anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet. Vemurafenib ist der erste Wirkstoff zur Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms, der sowohl hohe Ansprechraten als auch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens aufweist.

Vemurafenib leistet einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und stellt einen bedeutenden Fortschritt im Anwendungsgebiet dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	1.201 (1.160 – 1.247) <sup>b</sup>  792 <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: In Klammern ist die Schwankungsbreite der GKV-Zielpopulation angegeben, die mittels zusätzlicher Szenarien berechnet wurde. Dies soll die Unsicherheit jeglicher Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet verdeutlichen.</p> <p>c: Die oben genannte Zahl (1.201) zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich (ambulant und stationär) im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) ist in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet und hier dargestellt.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	erheblich	1.201 (1.160-1.247) <sup>b</sup>  792 <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: In Klammern ist die Schwankungsbreite der GKV-Zielpopulation angegeben, die mittels zusätzlicher Szenarien berechnet wurde. Dies soll die Unsicherheit jeglicher Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet verdeutlichen.  
c: Die oben genannte Zahl (1.201) zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich (ambulant und stationär) im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) ist in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet und hier dargestellt.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Bestehende Rabattvereinbarungen für Vemurafenib nach § 130b SGB V werden bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten in diesem Kapitel nicht berücksichtigt.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	75.517 €	90.696.157 € (87.599.952 € – 94.169.948 €) <sup>b</sup>  54.694.591 € <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.  
c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (776) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
90.696.157 € (87.599.952 € – 94.169.948 €) <sup>a</sup>
54.694.591 € <sup>b</sup>
a: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.
b: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (776) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	75.517 €	90.696.157 € (87.599.952 € – 94.169.948 €) <sup>b</sup>  54.694.591 € <sup>c</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.				
c: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (776) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
90.696.157 € (87.599.952 € – 94.169.948 €) <sup>a</sup>
54.694.591 € <sup>b</sup>
a: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.
b: Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 ambulant behandelten Patienten (776) sind in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin (Detimedac <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	784 €	941.320 € (909.185 € – 977.374 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: In Klammern ist die Kostenberechnung auf Basis der Spanne der GKV-Zielpopulation angegeben.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen an die Diagnostik

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

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

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

### Behandlungsdauer

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

### Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

sind zu beachten für:

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

### Wirkungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel auf Vemurafenib

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



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

*Gleichzeitige Anwendung mit Ipilimumab*

In einer Phase I-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib asymptotische Erhöhungen 3. Grades von Transaminasen und Bilirubin berichtet. Basierend auf diesen vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung der Wirkstoffe nicht empfohlen.

*Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate*

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

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

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

Ein Risiko für eine klinisch relevante Wirkung auf gleichzeitig verabreichte Substrate von CYP2C8 kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Ein Risiko für eine klinisch relevante Wirkung auf gleichzeitig verabreichte Substrate von CYP2C8 kann nicht ausgeschlossen werden.

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

*Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme*

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Vemurafenib ein Inhibitor der Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Die mögliche Wirkung von Vemurafenib auf andere Transporter ist zurzeit nicht bekannt.

*Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib*

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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