

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.09.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	28
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	28

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: ATC-Klasse L01XE Proteinkinase-Inhibitoren.....	7
Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß der deutschen S3-Leitlinie in der Monotherapie zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms eingesetzt werden können .....	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16
Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international .....	17

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C-KIT	Zelluläre Tyrosinkinase
CRAF	Rat fibrosarcoma Isoform C
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozytenantigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
PDGF	Blutplättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived growth factor)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rat fibrosarcoma
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
USA	United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

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

Innerhalb dieser Signalübertragungswege konnten verschiedene Genmutationen 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. 46% aller malignen Melanome (4).

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 (5, 6).

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 (7).

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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

1. Abgrenzung von anderen Proteinkinase-Inhibitoren derselben ATC-Klasse (ATC-Klasse L01XE).
2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die in Deutschland zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen sind.
3. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß der deutschen Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können (8).

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

In der der ATC-Klasse L01XE der Proteinkinase-Inhibitoren besitzt derzeit nur der Wirkstoff L01XE15 (Vemurafenib) eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag allerdings eine positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für den Wirkstoff L01XE23 (Dabrafenib) im identischen Anwendungsgebiet vor (9).

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

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01XE05	Sorafenib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(14)
L01XE06	Dasatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(15)
L01XE07	Lapatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(16)
L01XE08	Nilotinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(17, 18)
L01XE09	Temsirolimus	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(19)
L01XE10	Everolimus	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(20)
L01XE11	Pazopanib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(21, 22)
L01XE12	Vandetanib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(23)
L01XE13	Afatinib	Positive CHMP-Opinion (25. Juli 2013), jedoch nicht im zu untersuchenden Anwendungsgebiet	(24)
L01XE14	Bosutinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(25)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01XE15	Vemurafenib	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	(1)
L01XE16	Crizotinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(26)
L01XE17	Axitinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(27)
L01XE18	Ruxolitinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(28)
L01XE19	Ridaforolimus	Zulassungsantrag zurückgezogen	(29)
L01XE21	Regorafenib	Positive CHMP-Opinion (27. Juni 2013), jedoch nicht im zu untersuchenden Anwendungsgebiet	(30-32)
L01XE22	Masitinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(33)
L01XE23	Dabrafenib	Positive CHMP-Opinion (27. Juni 2013) für das Anwendungsgebiet Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(9, 24)
L01XE24	Ponatinib	Keine Zulassung für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“	(29, 31, 34)
L01XE25	Trametinib	Noch nicht zugelassen	(29, 31)
BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use			

Die Wirkstoffe mit den ATC-Codes L01XE13, L01XE019, L01XE21, L01XE22, L01XE24 und L01XE25 befinden sich noch in der klinischen Prüfung und sind dementsprechend weder für den deutschen Markt zugelassen noch erhältlich. Innerhalb der Gruppe der in Deutschland bislang nicht zugelassenen Proteinkinase-Inhibitoren werden gemäß den im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) registrierten Studien derzeit klinische Prüfungen für die Wirkstoffe Axitinib (ATC-Code L01XE17, Studienidentifikationsnummern NCT1321437, NCT01174238, NCT01533948), Masitinib (ATC-Code L01XE22, Studienidentifikationsnummer

NCT01280565) und Trametinib (ATC-Code L01XE25, Studienidentifikationsnummern NCT01726738, NCT01682083, NCT01584648, NCT01245062, NCT01701037, NCT01597908, NCT01767454, NCT01619774, NCT01072175) in der Indikation malignes Melanom durchgeführt. Auch gibt es zahlreiche bereits zugelassene Proteinkinase-Inhibitoren, die klinische Prüfungen in der genannten Indikation durchführen.

In der Klasse der L01XE-Proteinkinase-Inhibitoren inhibieren neben Vemurafenib auch die Wirkstoffe Sorafenib und Dabrafenib die RAF-Proteinkinasen. Sorafenib ist im Gegensatz zu Vemurafenib ein Multi-Kinase-Inhibitor mit einer nicht-spezifischen RAF-Inhibition (blockiert neben der Proteinkinase BRAF auch CRAF sowie die Tyrosinkinasen, die in die Signaltransduktion von VEGF und PDGF involviert sind) (35, 36). Sorafenib ist aktuell zugelassen für die Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom sowie mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alfa- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für eine solche Therapie nicht geeignet sind (14). Dabrafenib ist wie Vemurafenib ein BRAF-Inhibitor, der zu einer selektiven Hemmung der BRAF-V600-Kinase führt und folglich bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des BRAF-Proteins zum Einsatz kommt (37).

Sowohl Vemurafenib als auch Dabrafenib unterscheiden sich durch ihre hochspezifische Inhibierung der BRAF-Kinase von den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe. Vemurafenib ist bislang der einzige zugelassene BRAF-Inhibitor dieser Gruppe, der in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten nachweisen konnte (38).

## 2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die in Deutschland zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen sind

Eine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland besitzen aktuell Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin, Lomustin, Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b. Für den Wirkstoff Dabrafenib lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung eine positive CHMP-Opinion für das zu untersuchende Anwendungsgebiet vor (9).

Eine explizite Zulassung für die Behandlung des nicht resezierbaren und metastasierten Melanoms besitzen bis dato in Deutschland nur Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin (siehe Fachinformationen) (1, 39-41). Interferon-alfa darf nur bei Patienten eingesetzt werden, die nach einer chirurgischen Tumorresektion krankheitsfrei sind (42, 43).

Die Wirkstoffe Vemurafenib, Ipilimumab und Dacarbazin dürfen entsprechend ihrer Zulassung als Monotherapie eingesetzt werden. Lomustin besitzt ausschließlich eine Zulassung im Rahmen einer Kombinationstherapie (41).

Eine Zulassung für die Monotherapie von zuvor unbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom besitzen in Deutschland Vemurafenib und

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dacarbazin. Ipilimumab besitzt in Deutschland ausschließlich eine Zulassung für bereits vorbehandelte Patienten.

Bei Dacarbazin handelt es sich um einen zugelassenen Wirkstoff im zu untersuchenden Anwendungsgebiet, der einen nicht-zielgerichteten Wirkmechanismus aufweist. Vemurafenib ist der einzige zugelassene Wirkstoff mit einem zielgerichteten Wirkmechanismus, der im Rahmen der personalisierten Medizin als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen ist. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag zudem eine positive CHMP-Opinion für den Wirkstoff Dabrafenib im zu untersuchenden Anwendungsgebiet vor. Vemurafenib ist bislang der einzige in Deutschland zugelassene BRAF-Inhibitor, der in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten nachweisen konnte (38).

3. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ eingesetzt werden können

In der deutschen konsensusbasierten interdisziplinären S3-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten Melanoms werden folgende Wirkstoffe zum Einsatz in der Monotherapie aufgeführt (8):

Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß der deutschen S3-Leitlinie in der Monotherapie zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01AX04	Dacarbazin (zweckmäßige Vergleichstherapie (44))	Dacarbazin Lipomed ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignem Melanom	(40)
L01XE15	Vemurafenib	Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(1)
L01XE23	Dabrafenib	Positive CHMP-Opinion (27. Juni 2013) für das Anwendungsgebiet Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	(9)
L01XC11	Ipilimumab	Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	(39)
L01XE01	Imatinib	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms	(10)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L03AB04	Interferon-alfa 2a	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind	(43)
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	(42)
L03AC01	Interleukin-2	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms <sup>a</sup>	(45)
L01AX03	Temozolomid	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms	(46)
L01AD05	Fotemustin	Keine Zulassung in Deutschland, Import nach § 73 Abs. 3 AMG	(47)
L01AD02	Lomustin	In Deutschland besitzt der Nitrosoharnstoff Lomustin nur in Kombinationstherapien eine entsprechende Zulassung: Lomustin „[...] wird in Kombinationstherapie eingesetzt: [...] – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [...]“	(41)

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 verordnungsfähig (48).

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B; CHMP: Committee for Medicinal Products of Human Use; AJCC: American Joint Committee on Cancer; AMG: Arzneimittelgesetz

Die Substanzen Imatinib, Interferon-alfa 2a, Interferon-alfa 2b, Interleukin, Temozolomid und Fotemustin sind nicht für die Behandlung des metastasierten Melanoms in Deutschland zugelassen, weshalb auf den Wirkmechanismus dieser Substanzen in diesem Abschnitt nicht weiter eingegangen wird. Neben dem Gebrauch von Lomustin im Rahmen von Polychemotherapien wird in den S3-Leitlinien auf den Einsatz von weiteren Wirkstoffen im Rahmen einer „good clinical practice“ hingewiesen. Da der zu untersuchende Wirkstoff Vemurafenib jedoch nur als Monotherapie eingesetzt wird, wird auch hier nicht weiter auf mögliche Polychemotherapie-Regimes und deren Wirkmechanismen zur Behandlung des metastasierten Melanoms eingegangen.

Gemäß der zuvor dargestellten, in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe in der Monotherapie zur Behandlung des metastasierten Melanoms sind in der deutschen konsensusbasierten S3-Leitlinie folgende Wirkstoffe vermerkt: Dacarbazin, Vemurafenib und Ipilimumab. Da sich Dabrafenib bereits im Zulassungsprozess befindet und eine positive CHMP-Opinion für die Behandlung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet hat (9), wird es an dieser Stelle ebenfalls mit aufgeführt. Zusätzliche in den Leitlinien aufgeführte Wirkstoffe, die keine

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet besitzen, werden an dieser Stelle im Sinne der Vollständigkeit erwähnt, jedoch ohne auf den Wirkmechanismus einzugehen.

Die gemäß Leitlinie (8) einsetzbaren Wirkstoffe in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Melanom können durch ihre Wirkungsweise in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren
- Immuntherapie
- Chemotherapie (8)

#### Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren

Bei der Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren kommen gemäß der deutschen Leitlinie folgende Substanzen zur Behandlung des malignen Melanoms zum Einsatz:

- BRAF-Inhibitoren (ATC-Code L01XE15; L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren)
- C-KIT-Inhibitoren (ATC-Code L01XE01; L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren)

Voraussetzung für den Einsatz eines BRAF-Inhibitors in der Therapie des malignen Melanoms ist das Vorhandensein einer BRAF-Inhibitor-sensitiven Mutation. Der erste, seit 17. Februar 2012 zugelassene Wirkstoff zur Hemmung dieses Signaltransduktionsweges ist der BRAF-Inhibitor Vemurafenib. Der Wirkstoff ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (1). Der BRAF-Inhibitor Dabrafenib zur Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms befand sich zum Zeitpunkt der Dossiererstellung im europäischen Zulassungsverfahren (9). Eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Wirkstoffe war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht möglich, da uns nur eine beschränkte Datenmenge von Dabrafenib vorlag.

Zelluläre Tyrosinkinase- (C-KIT) Inhibitoren (ATC-Code L01XE01), wie beispielsweise Imatinib, werden ebenfalls in den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des metastasierten Melanoms erwähnt (Nicht evidenzbasierte Empfehlung), sie besitzen derzeit jedoch keine Zulassung zur Behandlung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet (8).

#### Immuntherapie

Von den in der Leitlinie genannten Wirkstoffen im Rahmen einer Immuntherapie besitzt ausschließlich Ipilimumab (ATC-Code L01XC11) eine Zulassung zur Behandlung des metastasierten Melanoms. Die in den Leitlinien ebenfalls aufgeführten immuntherapeutischen Wirkstoffe Interferon-alfa 2a (ATC-Code L03AB04), Interferon-alfa 2b (ATC-Code L03AB05) und Interleukin-2 (ATC-Code L03AC01) besitzen keine Zulassung zur Behandlung des metastasierten Melanoms und werden folglich nicht näher erläutert.

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert (39).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Leitlinie empfiehlt eine Prüfung der Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1b).

Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, welcher speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) blockiert, was zur T-Zell-Aktivierung, Lymphozytenproliferation und Infiltration in Tumoren und damit zum Tumorzelltod führt. Der Eingriff in die Immunregulation erfolgt nicht zielgerichtet. Eine Identifikation von Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf diese Therapieform ansprechen, ist bisher nicht möglich (49). Die Ansprechrate auf Ipilimumab liegt bei 10,9-15,2% (50, 51).

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

### Chemotherapie

Chemotherapien waren bis zur Markteinführung von Vemurafenib der Standard in der Palliativbehandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms (8, 52). Sie greifen in den Wachstumszyklus einer Zelle ein. Zellen, die sich in der aktiven Replikationsphase befinden, sind einer Chemotherapie gegenüber empfindlich. Zellen in der Ruhephase sind gegenüber Chemotherapien unempfindlich. Die Gabe von Chemotherapien in Zyklen soll Zellen in der aktiven Teilungsphase angreifen und ruhende Zellen in die Teilungsphase bringen, um diese in weiteren Zyklen auch zu treffen. Unterschiedliche Chemotherapien greifen dabei an verschiedenen Stellen im Zellteilungsmechanismus an (53).

In der chemotherapeutischen Behandlung des malignen Melanoms kommen gemäß der deutschen Leitlinie im Wesentlichen Alkylanzien zum Einsatz (8).

Zu den eingesetzten Alkylanzien gehören:

- Dacarbazin (ATC-Code: L01AX04; L01AX: andere alkylierende Mittel)
- Temozolomid (ATC-Code: L01AX03; L01AX: andere alkylierende Mittel)
- Fotemustin (ATC-Code: L01AD05; L01AD: Nitrosoharnstoffe, Import nach § 73.3 AMG (47))
- Lomustin (ATC-Code: L01AD02; L01AD: Nitrosoharnstoffe, Lomustin ist in Kombinationstherapien bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut zugelassen)

Die Wirkung dieser Substanzen beruht auf der Bindung von Alkylgruppen an die Desoxyribonukleinsäure (DNS), wodurch Zellen an der Teilung gehindert werden. Die Wirksamkeit der Substanzen Temozolomid und Fotemustin ist laut der konsensusbasierten Leitlinie äquivalent zu der Wirksamkeit von Dacarbazin (8). Da die Wirkstoffe Temozolomid und Fotemustin jedoch keine Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet besitzen und Lomustin ausschließlich im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen ist, wird im Folgenden ausschließlich über den Wirkmechanismus von Dacarbazin berichtet.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist gemäß der Leitlinie eine etablierte Systemtherapie, die Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden kann (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b). Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Zellwachstums, die vom Zellzyklus unabhängig ist und durch eine Hemmung der DNS-Synthese zustande kommt. Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen. Darüber hinaus könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden. Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine antineoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Amino-imidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist (40). Die Ansprechraten des Wirkstoffs und der Effekt auf das Überleben der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie sind allerdings gering. Es konnte bislang keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (8, 54, 55).

Alle zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzten Wirkstoffe in der Chemotherapie sind unspezifische Wirkstoffe, die zu einer Unterbindung der Zellteilung führen. Sie sind pharmakologisch nicht vergleichbar mit Vemurafenib.

Zusammenfassend sind BRAF-Inhibitoren zur Behandlung des malignen Melanoms pharmakologisch mit keinem in Deutschland zugelassenen Wirkstoff vergleichbar. Vemurafenib ist der erste und bis dato der einzige in Deutschland zugelassene BRAF-Inhibitor, der in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten nachweisen konnte (38).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu dem Arzneimittel Vemurafenib (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.3 Zulassungsstatus international**

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

Tabelle 2-7: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Länder, die durch das zentrale Zulassungsverfahren der European Medicines Agency abgedeckt sind (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Liechtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Zypern)	Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (Es ist nur die deutsche Bezeichnung des zugelassenen Anwendungsgebiets angegeben. Übersetzungen in der jeweiligen Landessprache werden mit der Zulassung von Vemurafenib auf der Webseite der European Medicines Agency verfügbar (56).)	17. Februar 2012	A
Arabische Republik Syrien	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	24. Februar 2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Argentinien	Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva (58). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	10. Oktober 2012	A
Aruba	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	07. Juni 2012	A
Australien	ZELBORAF is indicated for the treatment of unresectable stage IIIc or stage IV metastatic melanoma positive for a BRAF V600 mutation (60). (ZELBORAF ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Stadium IIIc oder IV.)	10. Mai 2012	A – Vergleichbares Anwendungsgebiet mit der Einschränkung: Nicht resezierbares Stadium IIIc oder IV
Belarus (Weißrussland)	ПрепаратЗелбораф показан для лечения неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках каторой выявлена мутация BRAF V600 (61). (Das Präparat ZELBORAF ist bestimmt für die Behandlung des inoperablen oder metastasierenden Melanoms, in dessen Zellen BRAF-V600-Mutation nachgewiesen wurde.)	06. September 2012	A
Bosnien-Herzegowina	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (58). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	28. September 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Brasilien	Zelboraf é indicado para o tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA (62).  (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms, das durch einen von der ANVISA zugelassenen Test nachgewiesen wurde.)	26. Dezember 2011	A
Chile	Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico de BRAF V600 positiva (63).  (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	25. März 2013	A
Costa Rica	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (64).  (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	22. März 2012	A
Curacao	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59).  (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	14. Dezember 2012	A
Ecuador	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57).  (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	6. Juni 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
El Salvador	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	17. April 2013	A
Georgien	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	05. September 2012	A
Guatemala	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	13. Juni 2012	A
Honduras	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	21. März 2013	A
Hong Kong	Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (65). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	24. Juni 2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Indien	Vemurafenib is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (66). (Vemurafenib ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	19. Oktober 2012	A
Israel	ZELBORAF is indicated for the treatment of BRAF <sup>V600</sup> mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (67). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	16. Januar 2012	A
Kanada	ZELBORAF <sup>TM</sup> (vemurafenib) is indicated as a monotherapy for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. A validated test is required to identify BRAF V600 mutation status (68). (Zelboraf <sup>TM</sup> (Vemurafenib) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Ein validierter Test zur Identifizierung des BRAF Mutationsstatus ist benötigt.)	15. Februar 2012	A
Katar	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	10. Januar 2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Kolumbien	El vemurafenib está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (69). (Vemurafenib ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	21. November 2012	A
Kosovo	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	02. November 2012	A
Kuba	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	27. Dezember 2012	A
Kuwait	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	16. August 2012	A
Libanon	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	13. Februar 2013	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Macao	Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (65). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	26. Juli 2012	A
Mazedonien	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	29. November 2012	A
Mexiko	Vemurafenib está indicado para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600 (70). (Vemurafenib ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	20. Februar 2012	A
Moldawien	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	28. Dezember 2012	A
Niederländische Antillen	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (59). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	14. Dezember 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Neuseeland	Zelboraf (vemurafenib 240 mg film-coated tablet) is a Prescription Medicine for the treatment of unresectable stage IIIC or stage IV metastatic melanoma positive for the BRAF V600 mutation (71). (Zelboraf (Vemurafenib 240 mg Filmtablette) ist ein verschreibungspflichtiges Medikament zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Stadium IIIC oder IV.)	16. Februar 2012	A – Vergleichbares Anwendungsgebiet mit der Einschränkung: Nicht resezierbares Stadium IIIC oder IV
Paraguay	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (72). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	06. November 2012	A
Peru	Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva (73). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	14. Januar 2013	A
Philippinen	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (74). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	26. April 2013	A
Schweiz	Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom Patienten mit einer BRAF V600 Mutation (75).	18. Oktober 2011	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Serbien	Vemurafenib je indikovao kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom sa pozitivnom BRAF V600 mutacijom (76). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	27. Dezember 2012	A
Singapur	Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (77). (Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	04. Februar 2013	A
Südkorea	Bei nicht operierbarem oder metastasiertem Melanom, für das eine BRAF <sup>V600E</sup> -Mutation festgestellt worden ist (78).	23. Juli 2012	A
Ukraine	Zelboraf is indicated for the treatment of BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (57). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	29. März 2013	A
Uruguay	Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 (72). (Zelboraf ist angezeigt zur Behandlung von BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.)	13. Juni 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	ZELBORAF™ is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF <sup>V600E</sup> mutation as detected by an FDA-approved test (79).  (ZELBORAF™ ist ein Kinaseinhibitor zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600E-Mutation, die durch einen von der FDA zugelassenen Test nachgewiesen ist.)	17. August 2011	A
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-6; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p> <p>BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B; FDA: Food and Drug Administration</p> <p>Stand: 12. Juli 2013</p>			

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

Die Quellen, die für die Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes:

- Europäische Union: Europäische Fachinformation (in der deutschen Übersetzung (1))
- Arabische Republik Syrien: Fachinformation Syrien (57)
- Argentinien: Fachinformation Argentinien (58)
- Aruba: Fachinformation Aruba (59)
- Australien: Fachinformation Australien (60)
- Belarus (Weißrussland): Fachinformation Weißrussland (61)
- Bosnien-Herzegowina: Fachinformation Bosnien-Herzegowina (57)
- Brasilien: Fachinformation Brasilien (62)
- Chile: Fachinformation Chile (63)
- Costa Rica: Fachinformation Costa Rica (64)
- Curacao: Fachinformation Curacao (59)
- Ecuador: Fachinformation Ecuador (57)
- El Salvador: Fachinformation El Salvador (59)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Georgien: Fachinformation Georgien (57)
- Guatemala: Fachinformation Guatemala (59)
- Honduras: Fachinformation Honduras (59)
- Hong Kong: Fachinformation Hong Kong (65)
- Indien: Fachinformation Indien (66)
- Israel: Fachinformation Israel (67)
- Kanada: Fachinformation Kanada (68)
- Katar: Fachinformation Katar (57)
- Kolumbien: Fachinformation Kolumbien (69)
- Kosovo: Fachinformation Kosovo (57)
- Kuba: Fachinformation Kuba (59)
- Kuwait: Fachinformation Kuwait (57)
- Libanon: Fachinformation Libanon (57)
- Macao: Fachinformation Macao (65)
- Mazedonien: Fachinformation Mazedonien (57)
- Mexiko: Fachinformation Mexiko (70)
- Moldawien: Fachinformation Moldawien (57)
- Niederländische Antillen: Fachinformation Niederländische Antillen (59)
- Neuseeland: Fachinformation Neuseeland (71)
- Paraguay: Fachinformation Paraguay (72)
- Peru: Fachinformation Peru (73)
- Philippinen: Fachinformation Philippinen (74)
- Schweiz: Arzneimittelfachinformation Schweiz (75)
- Serbien: Fachinformation Serbien (76)
- Singapur: Fachinformation Singapur (77)
- Südkorea: Fachinformation Korea (78)
- Ukraine: Fachinformation Ukraine (57)
- Uruguay: Fachinformation Uruguay (72)
- USA: Highlights of Prescribing information (79)

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

#### *Quellen für Abschnitt 2.1*

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

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

Die ATC-Codes der Arzneimittel, die bereits in Deutschland verfügbar sind, wurden den Fachinformationen der Arzneimittel entnommen und mittels der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation, publiziert auf der Webseite des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) überprüft (80). Die ATC-Codes der Arzneimittel, die noch nicht in Deutschland verfügbar sind, wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert (32, 33, 81).

Der Zulassungsstatus der gelisteten Wirkstoffe wurde über die AMIS-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt.

#### *Quellen für Abschnitt 2.2*

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Vemurafenib wurden anhand der aktuellen Version des European Public Assessment Report (EPAR) ermittelt (EPAR in der Version vom 27. Juni 2013).

Die Quellen, die für die Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der internationalen Zulassungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie (soweit bereits veröffentlicht) die Produktinformationen des jeweiligen Landes (siehe Abschnitt 2.2).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- (1) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup> 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013. 2013.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (2) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2005;365:687-701.
- (3) Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004;6(4):313-9.
- (4) 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:suppl; abstr 8507.
- (5) Russo AE, Torrissi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, et al. Melanoma: Molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *International Journal of Oncology*. 2009;34(6):1481-9.
- (6) 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.
- (7) Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467(7315):596-9.
- (8) Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.
- (9) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Tafinlar (Dabrafenib). EMA/CHMP/339899/2013. 2013.
- (10) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec® Filmtabletten, Stand: November 2012. 2012.
- (11) AstraZeneca AB. Fachinformation IRESSA® 250 mg Filmtabletten, Stand: April 2012. 2012.
- (12) Roche Registration Limited. Fachinformation Tarceva®, Stand: Juni 2012. 2012.
- (13) Pfizer Ltd. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/50 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2013. 2013.
- (14) Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2013. 2013.
- (15) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation SPRYCEL® Filmtabletten, Stand: November 2012. 2012.
- (16) Glaxo Group Limited. Fachinformation Tyverb® 250 mg Filmtabletten, Stand: Dezember 2012. 2012.
- (17) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tassigna® 150 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2013. 2013.
- (18) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tassigna® 200 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2013. 2013.
- (19) Pfizer Limited. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Dezember 2012. 2012.
- (20) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Afinitor®, Stand: Dezember 2012. 2012.
- (21) Glaxo Group Limited. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Stand: Dezember 2012. 2012.
- (22) Glaxo Group Limited. Fachinformation Votrient® 400 mg Filmtabletten, Stand: Dezember 2012. 2012.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (23) AstraZeneca AB. Fachinformation Caprelsa<sup>®</sup> 100 mg/300 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2012. 2012.
- (24) European Medicines Agency (EMA). Application for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/358707/2013. 2013.
- (25) Pfizer Ltd. Fachinformation Bosulif<sup>®</sup> 100/500 mg Filmtabletten, Stand: März 2013. 2013.
- (26) Pfizer Limited. Fachinformation XALKORI<sup>®</sup> 200/250 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2013. 2013.
- (27) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta<sup>®</sup> 1/5 mg Filmtabletten, Stand: September 2012. 2012.
- (28) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Jakavi<sup>®</sup> Tabletten, Stand: August 2012. 2012.
- (29) European Medicines Agency (EMA). Annual Report 2013/04 - Annex 21 – Performance of the centralised procedure (human medicines) - Performance of the Agency's scientific procedures in 2012: medicinal products for human use. 2013.
- (30) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Stivarga (Regorafenib). EMA/358125/2013. 2013.
- (31) World Health Organization (WHO). WHO Drug Information. WHO Drug Information. 2012;26(4):337-400.
- (32) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index Query: Regorafenib. Zuletzt geändert: 20.12.2012. Verfügbar unter:  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE21&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE21&showdescription=yes).  
Abgerufen am: 18.06.2013.
- (33) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index Query: Masitinib. Zuletzt geändert: 20.12.2012. Verfügbar unter:  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE22&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE22&showdescription=yes).  
Abgerufen am: 18.06.2013.
- (34) European Medicines Agency (EMA). Iclusig: EPAR - Product Information. 2013.
- (35) Dhomen N, Marais R. BRAF Signaling and Targeted Therapies in Melanoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2009;23(3):529-45.
- (36) Shepherd C, Puzanov I, Sosman JA. B-Raf Inhibitors: An Evolving Role in the Therapy of Malignant Melanoma. Current Oncology Reports. 2010;12(3):146-52.
- (37) Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380(9839):358-65.
- (38) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16.
- (39) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY<sup>®</sup> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2013. 2013.
- (40) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (41) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu<sup>®</sup> 40 mg Kapsel, Stand: September 2012. 2012.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (42) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA<sup>®</sup> 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen, Stand: Oktober 2011. 2011.
- (43) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon<sup>®</sup>-A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung, Stand: August 2011. 2011.
- (44) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-019, Stand: 01. November 2011. 2011.
- (45) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation PROLEUKIN<sup>®</sup> S, Stand: Oktober 2012. 2012.
- (46) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Temomedac<sup>®</sup> 20 mg Hartkapseln, Stand: September 2012. 2012.
- (47) Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), Stand: 12.07.2013. "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12 Dezember 2005 (BGBl I S 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 12 Juli 2013 (BGBl I S 2439) geändert worden ist" 2013.
- (48) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Stand: 23.09.2011. 2011.
- (49) Vaubel J, Schadendorf D. Moderne Pharmakotherapie des malignen Melanoms. Internist. 2011;52(6):756-64.
- (50) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. The New England journal of medicine. 2010;363(8):711-23.
- (51) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2517-26.
- (52) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, Esmo Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
- (53) Matzdorff A. Chemotherapie. In: Preiá J, Dornhoff W, Hrsg. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/2009. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008. S. 260-2.
- (54) Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2009;9(5):587-95.
- (55) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D, et al. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2008;6(Supplement 1):S9-S14.
- (56) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Zelboraf (Vemurafenib). EMA/CHMP/926998/2011. 2011.
- (57) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Product Information Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Common), Stand: April 2012. 2012.
- (58) F. Hoffmann-La Roche SA. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Argentinien), Stand: Oktober 2012. 2012.
- (59) F. Hoffmann-La Roche SA. Product Information Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (SAMKA), Stand: April 2012. 2012.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (60) Roche Products Pty Limited (Australien). ZELBORAF<sup>®</sup> - Vemurafenib, Stand: Mai 2013. 2013.
- (61) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Weißrussland), Stand: August 2012. 2012.
- (62) Productos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. Zelboraf - Vemurafenibe (Brasilien), Stand: August 2012. 2012.
- (63) F. Hoffmann-La Roche SA. Folleto de Información al Profesional Zelboraf Comprimidos Recubiertos 240 mg (Chile), Stand: März 2013. 2013.
- (64) F. Hoffmann-La Roche SA. Product Information Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Costa Rica), Stand: April 2012. 2012.
- (65) F. Hoffmann-La Roche. Product Information Zelboraf (Hong Kong), Stand: Juni 2013. 2013.
- (66) Roche Products (India) Pvt. Ltd. Product Information Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Indien), Stand: Juli 2011. 2011.
- (67) Roche Pharmaceuticals (Israel) Ltd. ZELBORAF<sup>®</sup> - Vemurafenib 240 mg Tablets, Stand: Januar 2012. 2012.
- (68) Hoffmann-La Roche Limited. Product Monograph ZELBORAF<sup>™</sup> vemurafenib Film-coated tablet, 240 mg (Kanada), Stand: Oktober 2012. 2012.
- (69) F. Hoffmann-La Roche SA. Información para el prescriptor Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Kolumbien), Stand: Mai 2011. 2011.
- (70) Productos Roche SA de C.V. Información para prescribir amplia Zelboraf<sup>®</sup> (f.f. Tabletas) (Mexiko), Stand: Juli 2012. 2012.
- (71) Roche Products Limited. Zelboraf<sup>®</sup> Abridged Prescribing Information (New Zealand), Stand: Oktober 2012. 2012.
- (72) F. Hoffmann-La Roche SA. Zelboraf<sup>®</sup> Vemurafenib (Paraguay, Uruguay), Stand: Mai 2012. 2012.
- (73) F. Hoffmann-La Roche. Zelboraf 240 mg<sup>®</sup> - Vemurafenib (Peru), Stand: Januar 2013. 2013.
- (74) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Philippinen), Stand: Juni 2012. 2012.
- (75) Roche Pharma AG. Arzneimittelfachinformation Zelboraf<sup>®</sup>, Filmtabletten 240 mg (Schweiz), Stand: September 2011. 2011.
- (76) Roche S.p.A. Sažetak Karakteristika Leka Zelboraf<sup>®</sup>, film tablete, 240 mg (Serbien), Stand: November 2012. 2012.
- (77) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Singapur), Stand: Januar 2013. 2013.
- (78) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup> - Vemurafenib (Korea), Stand: Juli 2012. 2012.
- (79) Genentech USA Inc. Highlights of Prescribing Information ZELBORAF<sup>®</sup> (vemurafenib) tablet, oral, Stand: April 2012. 2012.
- (80) Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>. Abgerufen am: 18.06.2013.
- (81) World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index Query: Ridaforolimus. Zuletzt geändert: 20.12.2012. Verfügbar unter:

[http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE19&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE19&showdescription=yes).  
Abgerufen am: 18.06.2013.