

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vemurafenib (Zelboraf[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	67
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) – verkürzte Darstellung ab Stadium III	17
Tabelle 3-2: Ansprechraten für den Wirkstoff Dacarbazin	22
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43	25
Tabelle 3-4: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43)	25
Tabelle 3-5: Mortalität des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43).....	26
Tabelle 3-6: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien; Tumorregister München 2013 Daten der Jahre 1998-2012 (Stadien), SEER 18 (Resezierbarkeit)	28
Tabelle 3-7: Unsicherheitspanne der Größe der Vemurafenib-Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2005-2018	30
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2013-2018	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013	33
Tabelle 3-12: Entwicklung der Zielpopulation (Werte des plausibelsten Szenarios), 2013-2018.....	33
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	50
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	51

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Vemurafenib, Prognose 2013	54
Tabelle 3-23: Vemurafenib Umsätze aus öffentlichen Apotheken im Jahr 2012, IMS PharmaScope® National	55
Tabelle 3-24: Vemurafenib Umsätze in der Klink im Jahr 2012, IMS Dataview® Hospital Focus	55
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile	56

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600 Mutation (sog. Wildtyp-Zelle).....	18
Abbildung 2: Der MAPK-Signalweg in einer Melanomzelle mit BRAF-V600 Mutation	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AG	Aktiengesellschaft
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AUC	Area under the curve
BCRP	Breast cancer resistance protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CYP	Cytochrome P450
d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
e.V.	eingetragener Verein
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (extracellular-signal regulated

	kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	und andere
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
i.v.	intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems (die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation)
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit (internationale Einheit)
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
MEK	Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MAPK/ERK Kinase)
mg	Milligramm
ms	Millisekunde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAM	post approval measures
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
P-gp	P-Glykoprotein
PKV	private Krankenversicherung
PSUR	Periodic Safety Update Report
QTc	korrigiertes QT Intervall
RAS-RAF	Rat sarcoma-Rat fibrosarcoma
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch

Stk.	Stück
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
UV	ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ wurde für die Erstellung des ersten Dossiers vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Dacarbazin festgelegt. Roche bestätigt, dass Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Allerdings hinterfragt Roche, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann. Sowohl die mit den Zulassungsbehörden diskutierte Option einer einarmigen Phase-III-Studie, als auch die Tatsache, dass seitens der Zulassungsbehörden auf ein 'Early Cross-Over' gedrängt wurde, zeigt, dass Dacarbazin als eingeschränkt wirksame Vergleichstherapie im vorliegenden Fall zu hinterfragen ist. Aufgrund der sehr begrenzten Wirksamkeit aller Zytostatika in dieser Indikation stand eine bessere Vergleichstherapie nicht zur Verfügung (vgl. Beratungsprotokoll (1)).

Roche ist der Meinung, dass mit der Entscheidung der Food and Drug Administration (FDA) zum Cross-over der Dacarbazinpatienten der Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens als erbracht gilt. Wie sonst sind erheblicher Zusatznutzen und die Bezeichnung

„Therapiedurchbruch“ für ein neues Medikament darstellbar, wenn nicht mit der Tatsache, dass der Weiterbehandlung mit der Vergleichstherapie erhebliche ethische Bedenken gegenüber standen, so dass während einer laufenden Zulassungsstudie der Cross-over zur neuen Therapie ermöglicht wurde? (vgl. Beratungsprotokoll (1)).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem 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). In diesem Gespräch wurde Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives, nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom“ anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA-Verfahrensordnung festgelegt (5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO (2)). Das Beratungsprotokoll mit der entsprechenden Festlegung liegt dem Dossier bei (1). Eine erneute G-BA-Beratung vor der Einreichung des aktualisierten Dossiers zur Nutzenbewertung fand nicht statt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das Beratungsgespräch anhand der Kriterien des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hergeleitet. Für die Erstellung des vorliegenden Dossiers wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nochmals anhand dieser Kriterien überprüft (3).

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt“ (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 1-5 VerfO (2)).

Des Weiteren sollte bevorzugt eine Vergleichstherapie gewählt werden, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

Zu 1) Eine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland besitzen aktuell Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin, Lomustin, Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b. Für den BRAF-Inhibitor Dabrafenib lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung eine positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im zu untersuchende Anwendungsgebiet vor (4).

Eine explizite Zulassung für die Behandlung des nicht resezierbaren und metastasierten Melanoms besitzen bis dato in Deutschland nur Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin (5-9). Interferon-alfa darf nur bei Patienten eingesetzt werden, die nach einer chirurgischen Tumoresektion krankheitsfrei sind (10, 11).

Die Wirkstoffe Vemurafenib, Ipilimumab und Dacarbazin dürfen entsprechend ihrer Zulassung als Monotherapie eingesetzt werden. Lomustin besitzt ausschließlich eine Zulassung im Rahmen einer Kombinationstherapie (8).

Eine Zulassung für die Monotherapie von zuvor unbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom besitzen in Deutschland Vemurafenib und Dacarbazin. Ipilimumab besitzt in Deutschland ausschließlich eine Zulassung für bereits vorbehandelte Patienten.

Folglich besitzen nur die Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin eine explizite Zulassung für das zu untersuchende Anwendungsgebiet.

Zu 2) Prinzipiell kann im Rahmen der nicht-medikamentösen Behandlung im Anwendungsgebiet eine Strahlentherapie oder eine Resektion durchgeführt werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit metastasiertem Melanom, bei welchen durch die Strahlentherapie oder durch eine Resektion eine Heilung erreicht werden kann. Gemäß den Leitlinien besteht allgemeiner Konsens, dass die operative Therapie bei Melanommetastasen in Betracht gezogen werden soll, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist (12). Diese Patienten stellen innerhalb des zu untersuchenden Anwendungsgebietes allerdings Ausnahmefälle dar, so dass bei der Zielpopulation von den Patienten ausgegangen wird, für die eine Resektion nicht angezeigt ist. Für die chirurgische Therapie von Fernmetastasen beim malignen Melanom liegen keine Daten randomisierter Studien vor (12).

Strahlentherapie wird im Stadium der Fernmetastasierung in der Praxis gegebenenfalls zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Vermeidung von Schmerzen und der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden. Die allgemeine Datenlage einer Bestrahlung im Stadium der Fernmetastasierung des malignen Melanoms ist insgesamt unzureichend (12).

Folglich kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Zu 3) Der G-BA hat für Ipilimumab am 02. August 2012 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, festgestellt. Der Beschluss wurde auf fünf Jahre befristet (13). Da es sich jedoch um ausschließlich vorbehandelte Patienten handelt, ist Ipilimumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Des Weiteren liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (14). Interleukin-2 besitzt jedoch keine Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet. Für Temozolomid wurde vom G-BA am 20. Dezember 2005 ein Auftrag zur Bewertung für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label erteilt. Jedoch erfolgte im Schreiben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 04. Juni 2010 eine Auftragsrückgabe (15, 16). Auch Temozolomid besitzt keine Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet. Von den aufgeführten durch den G-BA untersuchten Wirkstoffen kann folglich kein Wirkstoff als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Zu 4) Die Monochemotherapie mit Dacarbazin wird in der aktuellen S3-Leitlinie als ‚etablierte Systemtherapie‘ bezeichnet, die bisher am meisten verwendet wurde und als Standard- bzw. Referenztherapeutikum für Patienten mit metastasiertem Melanom gilt (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1b) (12). In der europäischen konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinie wird Dacarbazin ebenfalls als der am besten etablierte Monotherapiewirkstoff zur Behandlung des malignen Melanoms bezeichnet (17). Auch in der von uns durchgeführten Leitlinienrecherche ist die Monochemotherapie mit Dacarbazin die am häufigsten empfohlene Therapie im zu untersuchenden Anwendungsgebiet (3). Dacarbazin ist daher ein akzeptierter Wirkstoff, wenn neue Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten Melanoms geprüft werden.

Zu 5) Entfällt. Mehrere Alternativen bestehen im vorliegenden Fall nicht.

Gemäß den Vorgaben sollte die zweckmäßige Vergleichstherapie vorzugsweise eine Therapie sein, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Nach Rocheinternen Marktforschungsdaten wurde vor der Markteinführung von Vemurafenib Dacarbazin mit 53% am häufigsten zur Therapie des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIC-IV) in Deutschland eingesetzt (Marktforschung durchgeführt Ende 2010) (18). Es ist jedoch anzumerken, dass seit der Markteinführung von Vemurafenib der prozentuale Anteil der Patienten unter Dacarbazinbehandlung deutlich gesunken ist. Dacarbazin wird aktuell bei nur 9% der BRAF-V600 Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium IIIC und IV) eingesetzt, verglichen mit 37% im Gesamtsegment (BRAF-V600 Mutation-positiv und BRAF-V600 Wildtyp) (19).

Dementsprechend ist auch zum aktuellen Zeitpunkt nach den formalen Kriterien des G-BA Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

3.1.1

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus dem Protokoll zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA vom 01. November 2011 entnommen (1).

3.1.2

Für die Erstellung des ersten Dossiers vom 17. Februar 2012 wurde eine orientierende Literaturrecherche in Lehrbüchern zu Hauttumoren und Leitlinien durchgeführt, um Wirkstoffe zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet von Vemurafenib einsetzbar sind (20). Die Leitlinien wurden im Rahmen einer orientierenden Recherche auf den Webseiten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen Krebsgesellschaft identifiziert. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Ergebnisse dieser orientierenden Recherche durch eine systematische Leitlinienrecherche bestätigt (21). Diese systematische Recherche wurde für das vorliegende Dossier aktualisiert, um neue Erkenntnisse im Anwendungsgebiet des malignen Melanoms zu erfassen. Auch die orientierende Suche auf den aufgeführten Webseiten wurde wiederholt (3).

Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe im zu untersuchenden Anwendungsgebiet wurden über die AMIS-Datenbank des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation (DIMDI) und über die Rote Liste ermittelt. Das konkrete Anwendungsgebiet wurde anhand der Fachinformationen des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der deutschen S3-Leitlinie, aber auch anhand einer systematischen Leitlinienrecherche ermittelt (3, 12).

Die praktische Anwendung wurde anhand von IMS Verordnungsdaten sowie anhand einer Roche vorliegenden Marktforschungsstudie geprüft (19, 22).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-019, Stand: 01. November 2011. 2011.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 11. Juni 2013. 2013.
- (3) Advanced Medical Services GmbH. Update der systematische Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2013.
- (4) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Tafinlar (Dabrafenib). EMA/CHMP/339899/2013. 2013.
- (5) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2013. 2013.
- (6) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (7) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac®, Stand: September 2010. 2010.
- (8) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel, Stand: September 2012. 2012.
- (9) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013. 2013.
- (10) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen, Stand: Oktober 2011. 2011.
- (11) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung, Stand: August 2011. 2011.
- (12) 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.
- (13) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. 2012.
- (14) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

- Anlage VI - Off-Label-Use Interleukin-2 in der systematischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom. 2009.
- (15) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppe Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35 Abs. 3 SGB V. 2005.
 - (16) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rückgabe des Arbeitsauftrages Temozolomid bei metastasiertem malignen Melanom und cerebraler Metastasierung. 2010.
 - (17) 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.
 - (18) Genactis. Metastatic Melanoma: Market Opportunity Assessment, Stand: 02.11.2010. 2010.
 - (19) GfK Research Matters. Zelboraf Tracking 2013.
 - (20) Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A Vemurafenib (Zelboraf®) Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2012.
 - (21) PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und Evaluation im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2011.
 - (22) Psyma International Medical Marketing Research GmbH. Melanom T4: April 2013 - Zelboraf® (Vemurafenib) im Zeitreihenvergleich. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das maligne Melanom

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

Im Jahr 2008 erkrankten etwa 18.000 Menschen in Deutschland an einem malignen Melanom der Haut. Der Anteil männlicher und weiblicher Patienten, die eine Neuerkrankung erfahren, ist dabei in etwa gleich groß. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren für Männer und bei 60 Jahren für Frauen. Dementsprechend liegt ein höheres Erkrankungsrisiko für jüngere Frauen und für ältere Männer vor (5).

Ursache der Erkrankungen (Risikofaktoren)

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Der wichtigste exogene Risikofaktor ist die UV-Lichtexposition durch Sonnenstrahlen (und zunehmend durch Solariennutzung), insbesondere in Verbindung mit Sonnenbrand in der Kindheit und Jugend. Auch die berufsbedingte UV-Exposition scheint mit einem erhöhten Melanomrisiko assoziiert zu sein (5-8).

Natürlicher Verlauf

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

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

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

Quelle: (2, 10)

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

Die Prognose der Patienten mit einem malignen Melanom hängt dabei primär von zwei Faktoren ab: den Eigenschaften des Primärtumors (die Prognose wird mit zunehmender Tumordicke und Vorhandensein einer Ulzeration schlechter) und dem Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen (9, 12). Wird das maligne Melanom im Frühstadium diagnostiziert, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei annähernd 98%. Für Patienten im metastasierten Stadium (IV) ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10% sehr schlecht (13).

Rolle des BRAF Onkogens

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

Normalerweise regulieren mehrere ineinandergreifende molekulare Signalwege die Zellteilung, das Zellwachstum (Proliferation) und den Zelltod (Apoptose) der Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) (12, 14).

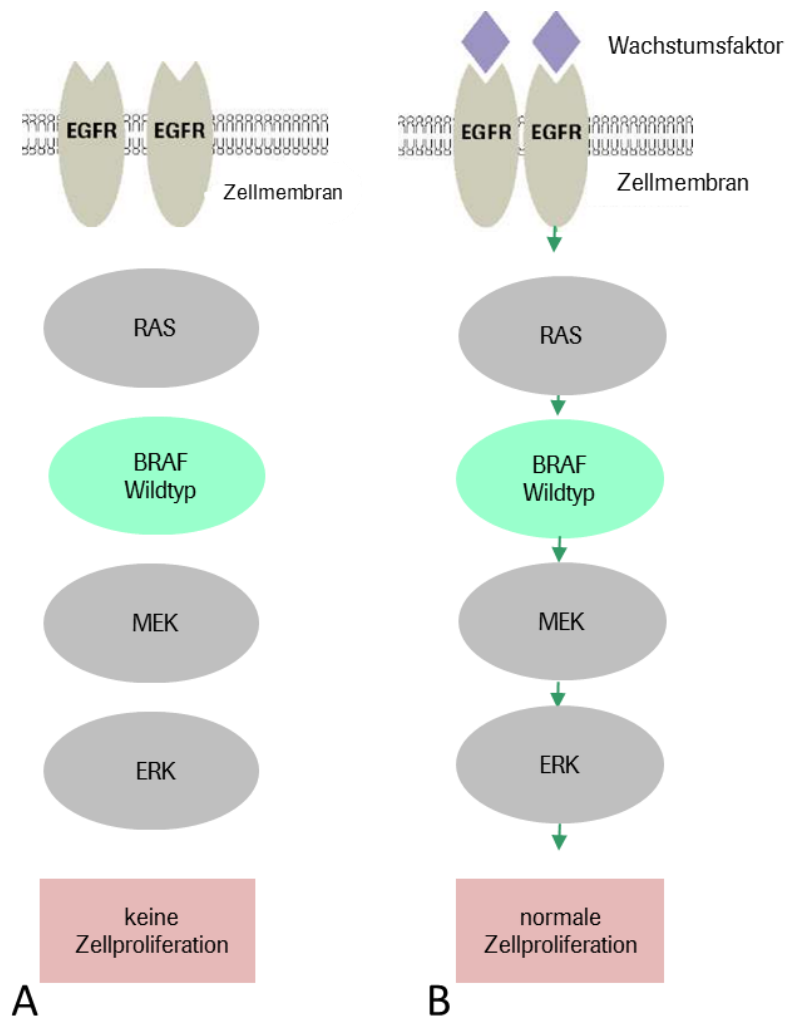


Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600 Mutation (sog. Wildtyp-Zelle)

Quelle: nach (15), modifiziert

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

MAPK: Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; RAS: Rat sarcoma; BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B; ERK: Extrazellulär signalregulierte Kinase; MEK: MAPK/ERK Kinase

Innerhalb dieser Signalübertragungswege konnten verschiedene Mutationen identifiziert werden, die an der Transformation normaler Pigmentzellen in maligne Pigmentzellen beteiligt sind. BRAF Mutationen sind dabei die häufigsten Mutationen, die beim malignen Melanom gefunden werden und finden sich bei ca. 50% aller malignen Melanome (16-18).

Die häufigste BRAF Mutation ist die V600E Mutation, die mehr als 90% der in Melanomen gefundenen BRAF Mutationen ausmacht. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutamat

führt. Die verbleibenden Fälle verteilen sich auf verschiedene weitere Mutationen (19). Die V600K Mutation tritt bei ca. 6% der Patienten mit BRAF Mutation auf, wesentlich seltener sind die Mutationen V600R, V600D, V600G und V600M zu beobachten (20).

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 Zelle führt (19, 21).

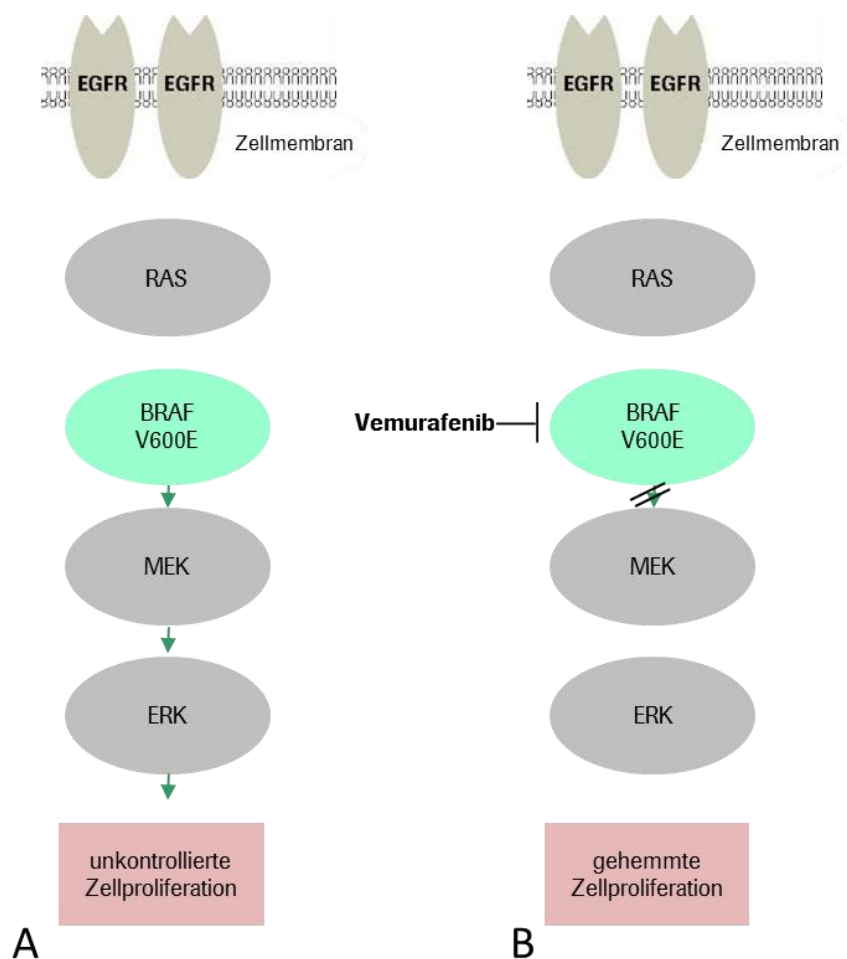


Abbildung 2: Der MAPK-Signalweg in einer Melanomzelle mit BRAF-V600 Mutation

Quelle: nach (15), modifiziert

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

MAPK: Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; RAS: Rat sarcoma; BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B; ERK: Extrazellulär signalregulierte Kinase; MEK: MAPK/ERK Kinase

Durch eine potente und selektive Hemmung der onkogenen BRAF-V600 Kinase mit einem BRAF-Inhibitor kann die unkontrollierte Zellteilung bzw. das unkontrollierte Zellwachstum unterbunden werden (22).

Definition der Zielpopulation

Als potenter und selektiver Inhibitor des onkogenen BRAF unterdrückt Vemurafenib die Signalvermittlung durch den MAPK-Signalweg (20). Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (20).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Inzidenz des malignen Melanoms ist weltweit seit Jahren steigend (2, 23). Seit den 1980er-Jahren haben sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten von Frauen und Männern mehr als verdreifacht. Die Sterberaten der Frauen sind seitdem um etwa 10% zurückgegangen, während die der Männer im gleichen Umfang zugenommen haben. Seit der Jahrtausendwende blieben die Sterberaten unverändert, während die Erkrankungsraten allein im Jahr 2008, dem Jahr der Einführung des neuen Früherkennungsprogramms zum Hautkrebs, bereits um 15-20% angestiegen sind. Das maligne Melanom liegt mit 3,6% aller Krebsneuerkrankungen an 8. Stelle bei Männern und mit 4,0% an 5. Stelle bei Frauen (5).

Großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit metastasiertem Melanom

Wird das Melanom in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert, ist es gut zu entfernen und damit geheilt (6). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Fall bei annähernd 98%, die 10-Jahres-Überlebensraten bei ca. 75-80% (2). Auf der anderen Seite ist die Prognose für Patienten bei einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom des Stadiums III oder IV sehr schlecht und hat sich seit den 1970er-Jahren kaum verbessert (24). Die tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensraten betragen ca. 30-70% für Patienten mit Mikrometastasen, ca. 30-50% für Patienten mit Satelliten- und In-Transit-Metastasen und ca. 20-40% für Patienten mit klinisch manifesten regionären Lymphknotenmetastasen (2).

Für Patienten mit Fernmetastasen ist die Prognose sehr schlecht, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10% (13). Die mit Vemurafenib und Ipilimumab erreichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens und die damit verbundene Verbesserung der Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Melanom des Stadiums III oder IV bildet sich derzeit noch nicht in den Statistiken ab.

Therapieoptionen

1) Nicht-medikamentöse Therapieoptionen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, gibt es prinzipiell die Option der nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren wie Resektion und Strahlentherapie im Anwendungsgebiet. Eine operative Entfernung von Melanommetastasen wird jedoch ausschließlich in Betracht

gezogen, sofern eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist (25). Diese Patienten stellen innerhalb des zu untersuchenden Anwendungsgebietes allerdings Ausnahmefälle dar, weshalb die operative Therapie kaum einen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im zu untersuchenden Anwendungsgebiet leisten kann.

Die Strahlentherapie wird im Stadium der Fernmetastasierung in den Leitlinien zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Linderung von Schmerzen und zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei Fernmetastasierung empfohlen. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden. Folglich kann im Rahmen einer Strahlentherapie von Melanommetastasen ein Beitrag zur Verbesserung der palliativen Situation des Patienten geleistet werden, es kann jedoch nicht von einer Deckung des therapeutischen Bedarfs gesprochen werden (25).

2) Medikamentöse Therapieoptionen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet

Eine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland besitzen aktuell Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin, Lomustin, Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Für den ebenfalls oral verfügbaren BRAF-Inhibitor Dabrafenib lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung eine positive CHMP-Opinion im zu untersuchenden Anwendungsgebiet vor (26). Da sich Dabrafenib zum Zeitpunkt der Dossiererstellung jedoch noch im Zulassungsverfahren der europäischen Zulassungsbehörde befand, wird an dieser Stelle nicht weiter auf den Wirkstoff eingegangen.

Eine explizite Zulassung für die Behandlung des nicht resezierbaren und metastasierten Melanoms besitzen bis dato in Deutschland nur Vemurafenib, Ipilimumab, Dacarbazin und Lomustin (20, 27-30). Interferon-alfa darf nur bei Patienten eingesetzt werden, die nach einer chirurgischen Tumoresektion krankheitsfrei sind (31, 32).

Ipilimumab ist seit dem 13. Juli 2011 EU-weit zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, zugelassen (27) und trägt folglich ausschließlich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zweitlinie bei. Die Ansprechrate von Ipilimumab liegt bei 10,9-15,2%; überdies erfolgt das Ansprechen zeitverzögert (33, 34). Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen von zuvor unbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom beschränken sich auf die Wirkstoffe Vemurafenib, Dacarbazin und Lomustin.

Der Wirkstoff Lomustin ist ausschließlich im Rahmen einer Polychemotherapie zugelassen (30). Polychemotherapien haben bislang zu keiner signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens geführt (25), weshalb eine Polychemotherapie gemäß den Leitlinien nicht als Standardtherapie der ersten Linie bei Patienten mit Fernmetastasierung empfohlen wird (nicht evidenzbasierte Empfehlung) (25). Auch IMS Verordnungsdaten zeigten einen nur sehr geringen praktischen Einsatz der Substanz in Deutschland (35) (vgl. G-BA

Anforderungsformular (36)), weshalb davon auszugehen ist, dass Lomustin keinen wesentlichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation leistet.

Die klinische Wirksamkeit der in der Leitlinie unter systemischer Monochemotherapie aufgeführten Substanzen Dacarbazin, Temozolomid und Fotemustin zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms wird mit einer objektiven Ansprechraten von 5-12% als vergleichbar angesehen (Evidenzgrad 1b) (25, 37). Dacarbazin ist dabei die einzige zugelassene Substanz im zu untersuchenden Anwendungsgebiet. Gemäß der deutschen Leitlinie ist Dacarbazin eine etablierte Systemtherapie, die Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden kann (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b) (25). 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 (25, 38, 39).

Wie in Tabelle 3-2 dargestellt wird, zeigen historische Daten für die Vergleichssubstanz Dacarbazin niedrige Ansprechraten. Diese stehen im deutlichen Gegensatz zu Ansprechraten, wie sie mit der zielgerichteten Therapieoption Vemurafenib erreichbar sind (48,4%) (20, 40).

Tabelle 3-2: Ansprechraten für den Wirkstoff Dacarbazin

Wirkstoff	Dosierung	Ansprechraten
Dacarbazin		
[Robert 2011]	850 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	10,3%
[Chapman 2011]	100 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3 Wochen	5%
[Chiarion Sileni 2001, Young 2001]	800-1200 mg/m ² i.v. Tag 1 alle 3-4 Wochen	5,3-23%
[Ringborg et al. 1989, Middleton et al. 2000]	250 mg/m ² i.v. Tag 1-5 alle 3-4 Wochen	12,1-17,6%

Quelle: (2, 34, 40)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapieoptionen nicht gedeckt werden kann. Es besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf in der Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vemurafenib

Für Melanompatienten mit Nachweis einer BRAF Mutation steht seit Februar 2012 Vemurafenib zur Verfügung. Bereits ein Jahr nach Zulassung hat Vemurafenib als erster zugelassener Wirkstoff der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren einen festen Platz in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ der ADO erhalten: „Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) (25). Auch in internationalen Leitlinien, wie beispielsweise der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Guideline des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wird die Anwendung von BRAF-Inhibitoren zur Behandlung des malignen Melanoms empfohlen (Kategorie 1-Medikament bei BRAF-mutiertem Melanom) (23, 41).

Durch einen zielgerichteten und hochspezifischen Wirkmechanismus, eine hohe Ansprechrate und durch eine erhebliche, signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unterscheidet sich Vemurafenib deutlich von anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und trägt somit erheblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom bei.

Nach Roche-internen Marktforschungsdaten wurde vor der Einführung von Vemurafenib Dacarbazin mit 53% als häufigste Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc–IV) in Deutschland eingesetzt (Marktforschung durchgeführt Ende 2010) (35). Nach der Markteinführung von Vemurafenib liegt der prozentuale Anteil der BRAF Mutation-positiven Patienten (Stadium IIIc und IV), die mit Dacarbazin behandelt werden bei 9%, wohingegen 85% der Patienten mit BRAF Mutation in der Erstlinienbehandlung mit Vemurafenib behandelt werden (42). Diese Zahlen verdeutlichen eindrucksvoll den Beitrag, den Vemurafenib zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet leistet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bis zur EU-weiten Zulassung von Vemurafenib mit Ausnahme von Ipilimumab alle verfügbaren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin als untereinander vergleichbar anzusehen waren. Diese Therapieoptionen sind durch geringe Ansprechraten und eine nicht signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Melanompatienten gekennzeichnet. Ipilimumab ist bislang in Europa nur für bereits vorbehandelte Patienten zugelassen, und ist somit keine Therapieoption für unbehandelte Patienten. Es besteht also weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf nach besseren Therapieoptionen. Inwieweit der therapeutische Bedarf durch neue Therapieoptionen wie Dabrafenib gedeckt werden kann, ist zu diesem Zeitpunkt nicht abschätzbar. Vemurafenib ist der erste Wirkstoff zur Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms, der in der Monotherapie eingesetzt werden kann und sowohl hohe Ansprechraten als auch eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens aufweist (40). Vemurafenib schließt eine große Therapielücke und stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Die folgenden Berechnungen der Zielpopulation beschränken sich auf das nicht resezierbare Melanom im Stadium IIIC sowie auf das Stadium IV. Eine Behandlung selten beobachteter nicht resezierbarer Krankheitsmanifestationen in anderen Krankheitsstadien (insbesondere den Stadien IIIA und IIIB) wird von den Leitlinien nicht empfohlen (25). Zudem soll eine Testung des BRAF Status, welche Voraussetzung für die Behandlung mit Vemurafenib ist, erst ab Stadium IIIB vorgenommen werden (25). Deshalb wurden zur Berechnung der Zielpopulation nicht resezierbare Fälle in anderen Krankheitsstadien als dem Stadium IIIC nicht weiter berücksichtigt.

Die folgenden Beschreibungen der Indikation sowie die Berechnung der Zielpopulation vernachlässigen den BRAF-V600 Mutationsstatus mangels belastbarer Daten. Schätzungen zur Häufigkeit dieser Mutation werden aber in der Berechnung der Versorgungskosten berücksichtigt.

Prävalenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

In Deutschland lag Ende 2008 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt) für das maligne Melanom bei 30.900 für Männer und bei 34.200 für Frauen (Tabelle 3-3). Für das Jahr 2012 schätzt das Robert Koch-Institut (RKI) die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland auf 36.100 für Männer bzw. 37.000 für Frauen. Altersgruppenspezifische Prävalenzen wurden vom RKI nur bis 2004 berichtet (43). Diese treffen jedoch aufgrund des in den letzten Jahren beobachteten Anstiegs der Inzidenzraten sowie des deutschlandweit eingeführten Hautkrebsscreenings nicht mehr zu und sind folglich nicht im Rahmen dieses Kapitels dargestellt (5).

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	7.340	7.740	8.910	8.890	9.200	8.400
rohe Erkrankungsrate ¹	18,2	18,4	22,1	21,2	23,0	20,2
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	14,3	14,4	17,1	16,6	16,9	15,6
mittleres Erkrankungssalter ³	65	60	66	60		
Sterbefälle	1.368	1.099	1.365	1.135		
rohe Sterberate ¹	3,4	2,6	3,4	2,7		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	2,6	1,6	2,5	1,6		
5-Jahres-Prävalenz	28.600	32.600	30.900	34.200	36.100	37.000
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008) ⁴			77 (71-82)	83 (76-85)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008) ⁴			87 (84-94)	91 (82-94)		
¹ je 100.000 Personen; ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; ³ Median; ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

Quelle: (5)

Inzidenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) liefert die aktuellsten Zahlen zur Inzidenz des malignen Melanoms (Daten bis 2010) und verzeichnete im Jahr 2010 für Deutschland 18.918 *neuerkrankte Patienten* (44). Nach Geschlecht aufgeteilt, gibt das GEKID folgende Inzidenzen für Deutschland an (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43)

Jahr	Männer		Frauen	
	Fallzahl	Inzidenzrate	Fallzahl	Inzidenzrate
2006	7.218	14,3	7.670	14,1
2007	7.547	14,7	7.983	14,7
2008	9.312	17,9	9.130	16,7
2009	9.624	18,1	9.061	16,6
2010	9.449	17,7	9.468	17,5

Quelle: (44)

Die Anzahl der Neuerkrankungen sowie die altersstandardisierten Inzidenzraten haben im Betrachtungszeitraum bei Frauen und Männern kontinuierlich zugenommen. Der Anstieg der Neuerkrankungen ist zum einen auf wachsende Inzidenzraten des malignen Melanoms zurückzuführen aber auch auf die anteilmäßige Zunahme älterer Bevölkerungsgruppen an der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Zudem ist aufgrund des im Jahr 2008 eingeführten Hautkrebsscreenings und der damit verbundenen früheren Erkennung neuer Hautkrebsfälle kurzfristig von einer zusätzlich wachsenden beobachteten Inzidenz auszugehen. Dieser Einfluss des Screenings dürfte nach wenigen Jahren wieder ausklingen (45).

Mortalität im Anwendungsgebiet „malignes Melanom“

Das Statistische Bundesamt liefert die Referenzdaten und die aktuellsten Zahlen (bis zum Jahr 2011) zu den Melanom-bedingten Sterbeziffern in Deutschland. Für das Jahr 2011 wurden 2.921 Melanomtodesfälle in Deutschland veranschlagt (46). Nach Geschlecht aufgeteilt ergaben sich folgende Mortalitätsdaten für Deutschland (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Mortalität des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43)

Jahr	Fallzahl Männer	Fallzahl Frauen
2006	1.266	1.021
2007	1.368	1.099
2008	1.365	1.135
2009	1.454	1.203
2010	1.568	1.143
2011	1.709	1.212

Quelle: (46)

Die absolute Anzahl der Todesfälle hat zwischen 2006 und 2011 durchschnittlich um mehr als 6% pro Jahr bei Männern und um mehr als 3% pro Jahr bei Frauen zugenommen.

Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Vemurafenib anhand eines epidemiologischen Modells

Um die Anzahl der von einer Behandlung mit Vemurafenib profitierenden Patienten abzuschätzen sowie Prognosen über die Krankheitshäufigkeit zu machen, wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Folgende Patientengruppen wurden im Modell separat berechnet:

- Subgruppe 1: Patienten, bei welchen im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen (Stadium IV gemäß der Klassifikation der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC)) festgestellt wurden. Dies schließt zum einen Patienten ein, bei welchen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen entdeckt wurden, sowie Patienten, welche nach anfänglich kurativer Behandlung ein Rezidiv mit Fernmetastasen entwickelten.

Subgruppe 2: Neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIC. Eine Behandlung selten beobachteter nicht resezierbarer Krankheitsmanifestationen in den Stadien IIIA und IIIB wird von den Leitlinien nicht empfohlen (25). Zudem wird eine Testung nach BRAF Status, welche Voraussetzung für die Behandlung mit Vemurafenib ist, in der Regel erst ab Stadium IIIB vorgenommen (25). Deshalb wurden zur Berechnung der Zielpopulation nicht resezierbare Fälle in anderen Krankheitsstadien als dem Stadium IIIC nicht weiter berücksichtigt.

Die erstgenannte Patientengruppe (Subgruppe 1) der am metastasierten malignen Melanom erkrankten Patienten wurde aus Mortalitätsdaten abgeleitet. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass die Zahl dieser Patienten annäherungsweise den registrierten malignen Melanomtodesfällen entspricht. Da jedoch auch andere Krankheitsmanifestationen zum Tod führen können (z.B. nicht resezierbare Erkrankungen in unterschiedlichen Krankheitsstadien), führt dieser Berechnungsansatz prinzipiell zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die zweite Patientengruppe (Subgruppe 2) wurde aus Inzidenzdaten abgeschätzt. Dies ist insofern zulässig, als für die Behandlung akut diagnostizierte Patienten relevant sind und nicht Personen, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt. Zudem ist die Mortalität in späten Krebsstadien hoch, so dass ausschließlich die Inzidenz der Treiber der Patientenzahlen ist. Da das nicht resezierbare Melanom im Stadium IIIC nicht heilbar ist, ist davon auszugehen, dass betroffene Patienten zumindest teilweise auch in den zur Berechnung der Subgruppe 1 benutzten Mortalitätsdaten enthalten waren und somit wohl oft doppelt verrechnet wurden. Deshalb ergab sich durch diesen Berechnungsansatz tendenziell eine zusätzliche Überschätzung der Zielpopulation.

Berechnung der am metastasierten malignen Melanom erkrankten Patienten (Subgruppe 1):

Zunächst wurde aus den Daten des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung und zu den Melanom bedingten Krebstodesfällen in Deutschland pro Jahr, Geschlecht und Altersgruppe die Mortalitätsraten für die Jahre 2002-2011 berechnet und mittels linearer Regression gefittet (47).

Die geschlechts- und altersgruppenspezifischen Mortalitätsraten wurden anschließend für die Jahre 2012-2018 linear extrapoliert und, um die absoluten Sterbefälle zu berechnen, mit den jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert. Für die Bevölkerungszahlen bis 2011 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet, während für die Prognosen ab 2012 die 12. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante 2-W2) verwendet wurde (48, 49). Dies ergab für das Jahr 2013 eine geschätzte Anzahl von 2.916 Todes- bzw. Krankheitsfällen des metastasierten malignen Melanoms.

Nach Diagnose einer metastasierten Erkrankung weisen ca. 10,3% der Patienten eine Überlebenszeit von ≥ 5 Jahren auf (13). Es kann angenommen werden, dass solche langzeitüberlebenden Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen als dem Melanom versterben. Dementsprechend wurde annäherungsweise angenommen, dass

nur 89,7% der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom durch die registrierten Melanomsterbefälle erfasst wurden. Die Schätzung der Patienten im Anwendungsgebiet von Vemurafenib wurde deshalb auf 100% hochgerechnet. Dies ergab für das Jahr 2013 eine Anzahl von 3.251 Patienten.

Berechnung der Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom im Stadium IIIC (Subgruppe 2)

Die vom GEKID publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des malignen Melanoms der Jahre 2003-2010 wurden mittels linearer Regression gefittet und für die Jahre 2011-2018 linear extrapoliert. Die absoluten Neuerkrankungszahlen ergaben sich durch die Multiplikation mit den jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen und beliefen sich auf insgesamt 21.631 Neuerkrankungen für das Jahr 2013. Angaben des Tumorregisters München zeigten, dass ca. 1,2% aller inzidenten Fälle des malignen Melanoms im Stadium IIIC diagnostiziert wurden (50). Zur Resezierbarkeit gab es in deutschen Krebsregistern keine Informationen; entsprechende Daten aus der amerikanischen Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER; Tabelle 3-6) veranschlagten jedoch, dass 3,2% aller im Stadium IIIC diagnostizierten Fälle nicht operativ behandelt wurden. Demgemäß würden ca. 0,038% aller Melanomneuerkrankungen nicht resezierbare Fälle im Stadium IIIC darstellen. Dies waren für das Jahr 2013 ca. acht Fälle.

Tabelle 3-6: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien; Tumorregister München 2013 Daten der Jahre 1998-2012 (Stadien), SEER 18 (Resezierbarkeit)

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien ^a	resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium) ^b
Stadium I			
Stadium IA	41,3%	97,3%	2,7%
Stadium IB	23,9%	98,5%	1,5%
Stadium II			
Stadium IIA	10,5%	98,3%	1,7%
Stadium IIB	7,5%	98,6%	1,4%
Stadium IIC	2,2%	98,6%	1,4%
Stadium III			
Stadium IIIA	1,5%	99,9%	0,1%
Stadium IIIB	2,1%	99,5%	0,5%
Stadium IIIC	1,2%	96,8%	3,2%
Stadium IV	9,9%	entfällt	entfällt
a: Tumorregister München 2013; b: SEER 18 AJCC: American Joint Committee on Cancer			

Quellen: (50, 51)

Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Vemurafenib

Die Gesamtzahl der Zielpopulation ergab sich aus der Summe der beiden Subgruppen und betrug für das Jahr 2013 schätzungsweise 3.260 Patienten (Tabelle 3-8).

Bei der Berechnung der Zielpopulation ergaben sich Unsicherheiten, die durch Modellszenarien quantifiziert wurden (d.h. durch die Angabe einer Spannbreite für die Größe der Zielpopulation). Zur Berechnung der geschätzten Unter-/Obergrenze der Vemurafenib-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie in Tabelle 3-7 beschrieben variiert:

Tabelle 3-7: Unsicherheitspanne der Größe der Vemurafenib-Zielpopulation

Schätzung	5-Jahres-Überleben ^a	Quelle ^b (Inzidenz)	IIIC ^c	Nicht resezierbar ^d	Zielpopulation 2013
Obergrenze	13,3%	GEKID	2,2%	4,2%	3.384
Punktschätzer	10,3%	GEKID	1,2%	3,2%	3.260
Untergrenze	7,3%	RKI	0,2%	2,2%	3.147

a: 5-Jahres-Überlebensrate (bzw. Anteil der PatientInnen mit nicht-melanombedingtem Versterben).
b: Verwendete Quelle zur Berechnung der Melanominzidenz.
c: Anteil der im Stadium IIIC neuerkrankten Patienten.
d: Anteil der nicht resezierbaren Fälle im Stadium IIIC.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert: (1) Für die 5-Jahres-Überlebensrate (bzw. der Anteil der Langzeitüberlebenden mit anderen Sterbeursachen als dem Melanom) wurden alternativ Raten von 13,3% und 7,3% (10,3% +/- 3%) verwendet, (2) zur Berechnung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden alternativ auch die vom RKI veranschlagten Inzidenzraten verwendet, (3) für den Anteil der im Stadium IIIC neuerkrankten Patienten wurden alternativ Raten von 2,2% und 0,2% (1,2% +/- 1%) verwendet und (4) der Anteil der nicht resezierbaren Fälle im Stadium IIIC wurde alternativ auf 4,2% und 2,2% (3,2% +/- 1%) geschätzt. Damit ergab sich für die Zielpopulation von Vemurafenib für das Jahr 2013 eine Ober-/Untergrenze von 3.384 bzw. 3.147 Patienten in Deutschland. Da trotz der beschriebenen Unsicherheiten die kommunizierten Werte die bestmögliche Evidenz widerspiegeln, wurden diese (mittleren) Werte für die Berechnung der Versorgungskosten weiterverwendet.

Eine detailliertere Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Modul 5 dieses Nutzendossiers enthalten.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2005-2018

Jahr	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Stadium IIIC, nicht resezierbar	6	6	6	7	7	7	8
Stadium IV (inkl. Rezidivfälle)	2.594	2.550	2.750	2.787	2.962	3.022	3.256
Geschätzte Anzahl aller Patienten	2.601 (2.512-2.699)	2.557 (2.469-2.653)	2.758 (2.663-2.861)	2.795 (2.698-2.902)	2.970 (2.868-3.084)	3.030 (2.926-3.146)	3.265 (3.152-3.388)
Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Stadium IIIC, nicht resezierbar	8	8	9	9	9	10	10
Stadium IV (inkl. Rezidivfälle)	3.173	3.251	3.338	3.426	3.513	3.600	3.691
Geschätzte Anzahl aller Patienten	3.182 (3.072-3.303)	3.260 (3.147-3.384)	3.348 (3.232-3.476)	3.436 (3.317-3.567)	3.523 (3.401-3.658)	3.611 (3.485-3.749)	3.702 (3.573-3.843)
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Die geschätzte Anzahl aller Patienten ist in allen Fällen auf die nächstgrößere Zahl aufgerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. Dargestellt ist das plausibelste Szenario; in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) (47).							

Quelle: (47)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Das epidemiologische Modell zeigt folgende Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) in Deutschland über die nächsten fünf Jahre (Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2013-2018

2013	2014	2015	2016	2017	2018
3.260 (3.147-3.384)	3.348 (3.232-3.476)	3.436 (3.317-3.567)	3.523 (3.401-3.658)	3.611 (3.485-3.749)	3.702 (3.573-3.843)
Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) (47).					

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vemurafenib	1.201 ^a (1.160-1.247)
a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Roche Pharma AG geht im plausibelsten Szenario von 1.201 Patienten mit einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ im Jahr 2013 aus. In Klammern werden die Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (47).

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2011 69.637.277 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert (52). Die Versichertenanzahl im privaten Bereich liegt nach aktuellem Geschäftsbericht des Verbands der privaten Krankenversicherung (PKV) bei 8.976.400 Bürgern für das Jahr 2011 (53). Aus der Anzahl an gesetzlich versicherten Bürgern (69.637.277) und privat versicherten Bürgern (8.976.400) ergibt sich eine Gesamtanzahl von privat und gesetzlich Versicherten in Deutschland von 78.613.677. Dies bedeutet, dass im Jahr 2011 89% der Versicherten in Deutschland gesetzlich krankenversichert waren. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2011 angenommen. Die Roche Pharma AG nimmt zudem an, dass das Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten für die ca. drei Millionen Bürger in Deutschland, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden, ebenfalls diesem Niveau entspricht.

In Tabelle 3-9 sind für das Jahr 2013 3.260 (3.147-3.384) Patienten angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 89% GKV-Patienten in Deutschland sind also **2.901 (2.801-3.012)** dieser Patienten im Jahr 2013 gesetzlich krankenversichert.

Anteil der auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten

Vemurafenib ist aufgrund seines hochspezifischen Wirkmechanismus nur bei denjenigen Patienten wirksam, die eine BRAF-V600 Mutation aufweisen (vergleiche dazu

Abschnitt 3.2.1). Entsprechend der konsensusbasierten, interdisziplinären Leitlinie soll eine Testung nach BRAF Stadien, welche Voraussetzung für die Behandlung mit Vemurafenib ist, in der Regel erst ab Stadium IIIB vorgenommen werden (25).

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass die Testrate der BRAF-V600 Mutation im Jahr 2013 durchschnittlich bei 90% liegen wird. Diese Annahme wird durch eine Patientendokumentation von GfK Research Matters („Zelboraf Tracking“) welche im dritten und vierten Quartal 2012 durchgeführt wurde, gestützt. Nach dieser Marktforschungsstudie betrug die Testrate auf die BRAF-V600 Mutation im September/Okttober 2012 80% (42).

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ geht die Roche Pharma AG davon aus, dass sich die Testrate weiter erhöht und im Jahr 2013 durchschnittlich bei 90% liegen wird.

Zudem geht die Roche Pharma AG davon aus, dass die Testrate auf die BRAF-V600 Mutation nicht über 90% steigen wird, da ein Teil der Patienten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder auf eigenem Wunsch keine systemische antineoplastische Therapie erhält (die Feststellung des BRAF-V600 Mutationsstatus hätte für diese Patienten keine therapeutische Relevanz).

Hieraus folgt, dass im Jahr 2013 **2.611 (2.521-2.711)** Patienten der **2.901 (2.801-3.012)** Patienten auf eine BRAF-V600 Mutation getestet werden.

Anteil der BRAF-V600 Mutation-positiven Patienten

Nach der Veröffentlichung von Menzies et al. (54) weisen 46% der getesteten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom eine BRAF-V600 Mutation auf. Angewandt auf die oben selektierten Patienten ergibt dies eine Anzahl von **1.201** erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

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

Auf dieser Grundlage rechnet die Roche Pharma AG für das Jahr 2013 mit 1.201 (=Zielpopulation) erwachsenen GKV-Patienten, für die eine Behandlung mit Vemurafenib gemäß Zulassung infrage kommt.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, Prognose 2013

	Anzahl der Patienten
Inzidenz nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom	3.260 (3.147-3.384)
Anteil GKV-Patienten (89%)	2.901 (2.801-3.012)
BRAF-V600 Mutation Testrate (90%)	2.611 (2.521-2.711)
Anteil an erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (46%)	1.201^a (1.160-1.247)
a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.	

Entwicklung der Zielpopulation 2013 bis 2018

Die Roche Pharma AG nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-9 an. Die Testrate auf die BRAF-V600 Mutation, der Anteil der getesteten Patienten mit einer BRAF-V600 Mutation und der Anteil der Patienten in der GKV wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-12: Entwicklung der Zielpopulation (Werte des plausibelsten Szenarios), 2013-2018

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz Melanom im nicht resezierbarem Stadium IIIC und in Stadium IV	3.260	3.348	3.436	3.523	3.611	3.702
Anteil GKV-Patienten	2.901 (89%)	2.980 (89%)	3.058 (89%)	3.135 (89%)	3.214 (89%)	3.295 (89%)
BRAF-V600 Mutation Testrate	2.611 (90%)	2.682 (90%)	2.752 (90%)	2.822 (90%)	2.892 (90%)	2.965 (90%)
Anteil an GKV-Patienten mit Melanom in Stadium IIIC (nicht resezierbar) und Stadium IV mit BRAF-V600 Mutation	1.201 (46%)	1.234 (46%)	1.266 (46%)	1.298 (46%)	1.331 (46%)	1.364 (46%)
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.						

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vemurafenib	erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	erheblich	1.201 (1.160- 1.247) ^a
a: Diese Zahl zeigt nur die theoretisch mögliche Zahl der GKV-Patienten, die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Zahl der tatsächlich im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) ist in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenzraten der Erkrankung des malignen Melanoms wurde eine Anzahl von 1.201 erwachsenen GKV-Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Vemurafenib möglich ist. Die Prävalenz wurde nicht berücksichtigt, da sich auf Grundlage der öffentlich zugänglichen Prävalenzzahlen die metastasierte Situation nicht abbilden lässt und somit die Variablen zur Berechnung der Anzahl der Patienten, die in Deutschland zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer Krebserkrankung mit Fernmetastasen leben, fehlen. Zudem liegt das mediane Überleben beim nicht resezierbaren oder metastasierten malignen Melanom bei unter einem Jahr, sodass die Angabe von 1-Jahres-Prävalenzen nur mit einer großen Unschärfe erfolgen kann.

Die Daten – insbesondere aus den Subgruppenanalysen – der klinischen Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7).

Daher ist davon auszugehen, dass alle 1.201 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Vemurafenib im erheblichen Maße (erheblicher Zusatznutzen) profitieren.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

3.2.1

Ausgangspunkt der Informationsbeschaffung war das Standardlehrbuch „Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie“, herausgegeben

von Szeimies et al., erschienen im Georg Thieme Verlag Stuttgart im Jahr 2010. Dieses Standardlehrbuch wurde auf relevante Aspekte der Erkrankung hin durchsucht. Zur präziseren Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche (55, 56)) extrahiert. Die genaue Vorgehensweise bei der Recherche ist in den zitierten Dokumenten beschrieben. Zudem wurden weitere, in der Datenbank PubMed recherchierte, Publikationen zur Informationsbeschaffung herangezogen.

3.2.2

Ausgangspunkt für die Informationsbeschaffung war eine Leitlinienrecherche zur Ermittlung der Therapieoptionen in der Monotherapie im Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (vgl. Leitlinienrecherche (55, 56), die Vorgehensweise bei der Recherche ist in den zitierten Dokumenten beschrieben). Der Zulassungsstatus der Wirkstoffe wurde über die AMIS-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt. Zur Darstellung der grundlegenden Wirkmechanismen der medikamentösen Therapieoptionen wurde auf die interdisziplinären Empfehlungen zur Therapie 2008/2009 in der Onkologie (57) und zu wirkstoffspezifischen Angaben auf die jeweilige Fachinformation bzw. publizierte Studien zurückgegriffen.

3.2.3

Die Validität der verwendeten Quellen zur Inzidenz und Mortalität wurde für das Dossier zur Nutzenbewertung vom 19. Februar 2012 (58) mithilfe einer Literaturrecherche nach epidemiologischen Studien sowie der G-BA Beratung bestätigt (vgl. Literaturrecherche (59), die Vorgehensweise bei der Recherche ist in dem zitierten Dokument beschrieben). Für Deutschland konnten keine weiteren verfügbaren Datenquellen identifiziert werden. Dies gilt auch für die im Rahmen der Recherche durchgeführte Handsuche in deutschen Krebsregistern. Für die Aktualisierung des Nutzendossiers wurden die im ursprünglichen epidemiologischen Modell relevanten Parameter aktualisiert.

Bestimmung des Anteils der GKV-Patienten

Zur Ermittlung des Anteils der GKV-Patienten wurden als Datenquellen das Bundesministerium für Gesundheit (52) und der Verband der privaten Krankenversicherung e.V. (53) herangezogen.

Bestimmung der Testrate auf die BRAF V600 Mutation

Die Entwicklung der Testrate auf die BRAF V600 Mutation stützt sich auf die Ergebnisse der global durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ (42). Diese Marktforschungsstudie wurde 2012 zweimalig von der GfK Research Matters in Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien durchgeführt (Erhebungszeitpunkte Februar bis April und September bis Oktober 2012). In Deutschland wurden pro Erhebungswelle zwischen 60 und 65 Dermatologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befragt. Jeder teilnehmende Arzt dokumentierte innerhalb des jeweiligen Erhebungszeitraums bis zu zehn Patienten mit nicht resektablem Melanom im Stadium IIIc oder Stadium IV. Insgesamt haben die teilnehmenden Ärzte in der ersten Erhebungswelle 345 und in der zweiten Erhebungswelle 327 Patientenfälle mit nicht

resektablem Melanom im Stadium IIIc oder Stadium IV retrospektiv dokumentiert. Ziel dieser Studie war es, das aktuelle Therapieverhalten in der Indikation metastasiertes Melanom darzustellen. Zur Ermittlung der Testrate auf die BRAF-V600 Mutation wurde aufgrund der stark zunehmenden Testrate im Jahr 2012 nur der Messwert der letzten Erhebungswelle berücksichtigt.

Bestimmung des Anteils der BRAF-V600 Mutationsrate

Zur Ermittlung des Anteils der BRAF-V600 Mutationsrate wurde die Veröffentlichung von A. M. Menzies et. al „BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma“ herangezogen. Die Studie wurde in Journal of Clinical Oncology veröffentlicht und auf dem Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO Annual Meeting 2011) vorgestellt (54).

3.2.4

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

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- (1) Fisher DE, Kwong LN, Chin L. Melanoma - Molecular Biology of Cutaneous Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, Hrsg. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1889-97.
- (2) Garbe C. Malignes Melanom. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 79-86.
- (3) American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer. 2011.
- (4) Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(3):364-80.
- (5) Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.
- (6) American Cancer Society. Cancer Prevention and Early Detection Facts & Figures 2011. 2011.

- (7) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *International Journal of Cancer*. 1997;73(2):198-203.
- (8) Levine JA, Sorace M, Spencer J, Siegel DM. The indoor UV tanning industry: A review of skin cancer risk, health benefit claims, and regulation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(6):1038-44.
- (9) Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Melanoma - Cutaneous Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, Hrsg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1897-951.
- (10) Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
- (11) Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and Treatment of Metastatic Melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, Hrsg. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. S. 329.
- (12) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2005;365:687-701.
- (13) Garbe C. Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Untersuchungen zur Metastasierung des malignen Melanoms. 2011.
- (14) Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell*. 2004;6(4):313-9.
- (15) Luke JJ, Hodi FS. Vemurafenib and BRAF Inhibition: A New Class of Treatment for Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(1):9-14.
- (16) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
- (17) Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, et al. Analysis of *BRAF* mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle*. 2005;4(10):1382-4.
- (18) Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchock JD, Carvajal RD. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):913-22.
- (19) Russo AE, Torrisi 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.
- (20) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013. 2013.
- (21) 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.
- (22) 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.
- (23) 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.

- (24) Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(6):488-96.
- (25) 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.
- (26) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Tafinlar (Dabrafenib). EMA/CHMP/339899/2013. 2013.
- (27) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2013. 2013.
- (28) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (29) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac®, Stand: September 2010. 2010.
- (30) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel, Stand: September 2012. 2012.
- (31) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen, Stand: Oktober 2011. 2011.
- (32) Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 18 Mio. I.E./0,6 ml Patrone mit Injektionslösung, Stand: August 2011. 2011.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) IMS HEALTH GmbH & Co. Ohg. Auszug IMS Datenbanken (Stand der Datenbank: Juni 2011). 2011.
- (36) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular. 2011.
- (37) 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.
- (38) Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009;9(5):587-95.
- (39) Mouawad R, Seibert M, Michels J, Bloch J, Spano J-P, Khayat D. Treatment for metastatic malignant melanoma: Old drugs and new strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;74(1):27-39.
- (40) 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.
- (41) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Melanoma Version 2.2013. 2012.
- (42) GfK Research Matters. Zelboraf Tracking 2013.
- (43) Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe ed2010.

- (44) GEKID. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) - C43 Malignes Melanom der Haut, Datenstand Dezember 2012. 2013.
- (45) Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(2):201-11.
- (46) GEKID. Krebssterblichkeit (Mortalität), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) - C43 Malignes Melanom der Haut, Datenstand Dezember 2012. 2013.
- (47) Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Vemurafenib (Zelboraf®). 2013.
- (48) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität. Zuletzt geändert: 31.08.2012. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=48685482&nummer=561&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=9453679. Abgerufen am: 01.08.2013.
- (49) Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2009.
- (50) Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild, Datenbankstand: 30.04.2013. 2013.
- (51) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2012 Sub (1973-2010 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2011 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: www.seer.cancer.gov. Abgerufen am: 12.07.2013.
- (52) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2011 - Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 23. April 2012. 2012.
- (53) Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der Privaten Krankenversicherung 2011/2012. 2012.
- (54) 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.
- (55) Advanced Medical Services GmbH. Update der systematische Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2013.
- (56) PharmaLex GmbH. Systematische Leitlinienrecherche und Evaluation im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2011.
- (57) Matzdorff A. Chemotherapie. In: Preiá J, Dornhoff W, Hrsg. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/2009. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008. S. 260-2.
- (58) Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A Vemurafenib (Zelboraf®) Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2012.

- (59) Advanced Medical Services GmbH. Systematische Literaturrecherche und Handsuche in Registern zur Bestimmung relevanter publizierter Daten zur Epidemiologie des metastasierten malignen Melanoms in Deutschland: Studienprotokoll und Ergebnisse. 2011.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	kontinuierlich	kontinuierlich	207
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	in Zyklen	3 ^a	1 ^a
a: Ein Zyklus dauert gemäß Fachinformation drei Wochen bzw. 21 Tage - Behandlung jeweils an Tag 1. Dies ergibt bei 1,64 Monaten eine Behandlungsdauer von drei Zyklen mit je einem Behandlungstag. Die 1,64 Monate Behandlungsdauer wurden über das progressionsfreie Überleben der Dacarbazinpatienten in der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) geschätzt (siehe Begründung).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation wird nicht weiter in Subgruppen unterteilt, da es sich bereits um eine hoch selektierte Population handelt (nach BRAF-V600 Mutationsstatus). In Modul 4A dieses Dokuments wird anhand der Daten der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) der erhebliche Zusatznutzen von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder

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

Behandlungsmodus Vemurafenib

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ (1). Die Behandlungsdauer bis zur Krankheitsprogression wird anhand des progressionsfreien Überlebens geschätzt. Zur Bestimmung des progressionsfreien Überlebens werden die Ergebnisse der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) verwendet (2). In dieser Studie wurde eine progressionsfreie Überlebenszeit von 6,87 Monaten (Datenschnitt vom 01. Februar 2012) bei täglicher Anwendung von Vemurafenib beobachtet. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wurde diese Monatsangabe in Tage umgerechnet (Annahme: ein Monat entspricht 30 Tagen) und auf ganze Tage aufgerundet. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 207 Tagen für Vemurafenib.

Behandlungsmodus Dacarbazin

Gemäß Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ist beim metastasierten malignen Melanom „die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig“ (3). Aus diesem Grund wird auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin auf die Beobachtungen zum progressionsfreien Überleben der zulassungsrelevanten Studie NO25026 (BRIM3) zurückgegriffen, um die Behandlungsdauer zu bestimmen (2). In dieser Studie wurde eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 1,64 Monaten (Datenschnitt vom 01. Februar 2012) bei Anwendung von Dacarbazin beobachtet. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wurde diese Monatsangabe in Tage umgerechnet (Annahme: ein Monat entspricht 30 Tagen) und auf ganze Tage aufgerundet. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 50 Tagen für Dacarbazin.

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

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

Zur Ermittlung der Behandlungsdauer wird daraus derjenige Therapiemodus gewählt, welcher auch in der zulassungsrelevanten Studie NO25026 (BRIM3) Anwendung fand: intravenöse Infusion am Tag 1 und danach alle drei Wochen (2). Legt man die in der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) beobachtete progressionsfreie Überlebenszeit von 50 Tagen (1,64 Monate) bei Anwendung von Dacarbazin zugrunde, sind drei Behandlungszyklen

(Behandlung an Tag 1, 22 und 43 der Therapie) mit jeweils einem Behandlungstag (Gesamtbehandlungsdauer in Tagen: drei) notwendig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	207
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	3

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vemurafenib	210 DDDs / 403.200 mg (207 Gaben inkl. Verwurf)
Dacarbazin	6.000 mg (bei 1,89 m ² KOF, 3 Gaben inkl. Verwurf) ^a
a: Grundlage der Berechnung ist die Dacarbazindosierung aus der klinischen Studien NO25026 (BRIM3): 1.000 mg/m ² . DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib

Für Vemurafenib ist im Anatomisch-therapeutische-chemischen Index (ATC-Index) (amtliche deutsche Fassung 2013) eine DDD von 1,92 g zur oralen Verabreichung angegeben (4). Dies entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation von 1.920 mg pro Tag (vier Tabletten à 240 mg morgens und vier Tabletten à 240 mg abends) (1).

Basierend auf der angenommenen Behandlungsdauer von 207 Tagen ergibt sich unter Berücksichtigung von Verwurf (für die letzte Packung Vemurafenib) ein Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib von 30 Packungen à 13.440 mg = 403.200 mg oder 210 DDDs.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wird der Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib sowohl in DDD als auch in mg angegeben.

Jahresdurchschnittsverbrauch für Dacarbazin

Für Dacarbazin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2013) eine DDD von 0,1 g zur parenteralen Verabreichung angegeben (4).

Obwohl für die Vergleichstherapie Dacarbazin laut Wissenschaftlichem Institut der Ortskassen (WiDO) 2013 eine DDD vorliegt, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ ist (5). Laut Aussage des WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie

Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden“ (5).

Aufgrund der verschiedenen Indikationen und Dosierungen von Dacarbazin kann der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht korrekt auf Basis einer DDD dargestellt werden (für Indikationen und Dosierungen siehe Fachinformationen Detimedac[®] (3) und Dacarbazin Lipomed[®] (6)).

Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes „Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche (KOF)“ bestimmt.

Die Dosierungen wurden der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) entnommen. Somit beziehen sich die Argumentation für den (Zusatz-)Nutzen und die der Kosten auf die gleiche Datenbasis.

In der Studie NO25026 (BRIM3) wird Dacarbazin in einer Dosis von 1.000 mg pro m² KOF einmal alle drei Wochen verabreicht (2). Der Schätzer für den Zeitraum bis zur Krankheitsprogression beträgt, wie oben beschrieben 1,64 Monate, was drei Zyklen bzw. drei Gaben entspricht.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs unter Verwendung der Daten eines „Durchschnittspatienten“ auf Basis der Destatis Mikrozensus-Daten bietet bestmögliche Genauigkeit (7). Der Durchschnittspatient wurde mit einer Körpergröße von 172 cm und einem Körpergewicht von 75,6 kg definiert. Diese Werte entsprechen dem durchschnittlichen deutschen Bundesbürger laut Destatis Mikrozensus-Daten (7). Die entsprechende KOF in Quadratmeter (m²) berechnet sich aus der Formel von Dubois & Dubois (8).

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

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

Damit ergibt sich für Dacarbazin ein Verbrauch pro Gabe von 1.000 mg x 1,89 m² KOF = 1.890 mg. Unter zusätzlicher Berücksichtigung von Verwurf bei der Herstellung der Injektion ist ein Verbrauch von 2.000 mg Dacarbazin pro Gabe heranzuziehen. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.000 mg (2.000 mg x drei Zyklen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen

zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vemurafenib	Zelboraf® 240 mg Filmtablette, 56 Stk., 2.888,69 €	2.517,24 €
Dacarbazin	Detimedac® 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 Stk., 213,27 €	130,63 €

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

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) (9). Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Alle angegebenen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauertaxe vom 01. August 2013 wider. Eine bestehende Rabattvereinbarung für Vemurafenib nach § 130b SGB V ist nicht dargestellt.

Kostenberechnung Vemurafenib (Zelboraf®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe, in Höhe von 2.888,69 € (10), folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 369,60 € Rabatt¹ für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (9)
- 1,85 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (9)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 2.517,24 €. Zusätzlich zu den oben angegebenen gesetzlichen Rabatten besteht für Vemurafenib eine Rabattvereinbarung nach § 130b SGB V. Diese ist in der Kostenberechnung im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht dargestellt.

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

Kostenberechnung Dacarbazin (Detimedac®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe, in Höhe von 213,27 (10), folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 9,60 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (9)
- 16,00 € Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (9)
- 55,19 € Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V (9)
- 1,85 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (9)

Daraus ergibt sich ein Betrag von 130,63 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	-	-	-
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Eine ausführliche Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation findet sich im Modul 3A Abschnitt 3.3.4 des Dossiers zur Nutzenbewertung der Roche Pharma AG für Vemurafenib vom 17. Februar 2012 (11).

Gemäß der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06. September 2012 sind diese angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgrund folgender Begründung nicht zu berücksichtigen:

„Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt“ (12).

Die Roche Pharma AG trägt diesem Beschluss des G-BA Rechnung, indem festgehalten wird, dass weder für Vemurafenib noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind.

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

Gemäß der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06. September 2012 sollen die Kosten eines diagnostischen Tests zur Erhebung des BRAF Mutationsstatus (in Höhe von 100 € pro Patient) Vemurafenib als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zugerechnet werden (12).

Die Roche Pharma AG teilt diese Auffassung nicht und berücksichtigt daher die Testung des BRAF Mutationsstatus aus folgenden Gründen nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung für Vemurafenib:

„Die Testung sollte regelhaft bei allen Patienten mit nicht mehr resektablen Tumoren vor Einleitung einer medikamentösen Therapie (z.B. mit Dacarbazin oder Vemurafenib) durchgeführt werden“ (13), unabhängig davon, welches Arzneimittel der Patient anschließend in der Therapie erhält. Die Mutationstestung gehört somit zur Routinediagnostik (13, 14). Auch die konsensusbasierte S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (15) empfiehlt eine Testung auf Mutationen ab dem Stadium IIIb (nicht evidenzbasierte Empfehlung, Konsensstärke 100%). Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des BRAF-V600 Mutation-positiven Tumorstatus nicht dem Arzneimittel Vemurafenib zuzurechnen und im Dossier nach § 35a SGB V zu Vemurafenib nicht als zusätzliche GKV-Leistung zu berücksichtigen (14).

Zudem befinden sich weitere Wirkstoffe zur Behandlung des malignen Melanoms im Zulassungsverfahren, deren Anwendung eine positive Testung des BRAF Mutationsstatus voraussetzt (16). Der BRAF Mutationstest kann also nicht direkt mit dem Einsatz des Präparates Vemurafenib verknüpft werden und ist somit auch nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung von Vemurafenib anzusehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Vemurafenib)	Kosten pro Einheit in Euro
-	-
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung (für Dacarbazin)	Kosten pro Einheit in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie bereits erläutert, sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	-	0 €	0 €
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	-	0 €	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	75.517 €	90.696.157 € (87.599.952 €-94.169.948 €) ^b
Dacarbazin (Detimedac [®])	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	784 €	941.320 € (909.185 €-977.374 €)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der theoretisch möglichen Zahl der GKV-Patienten (1.201), die mit Vemurafenib behandelt werden könnten. Die Jahrestherapiekosten der tatsächlich im Jahr 2013 behandelten Patienten (792) sind in Abschnitt 3.3.6 hergeleitet.

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

Jahrestherapiekosten Vemurafenib:

Vemurafenib wird in einer Dosis von 960 mg (vier Tabletten à 240 mg) zweimal täglich verabreicht (1). Dies ergibt eine Wirkstoffmenge pro Tag in Höhe von 1.920 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 207 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Vemurafenib für eine ununterbrochene Therapie unter Berücksichtigung von Verwurf auf 403.200 mg/30 Packungen. Die Kosten für die GKV pro Packung (56 Filmtabletten à 240 mg) Vemurafenib (siehe Tabelle 3-17) summieren sich auf 2.517,24 €. Die Arzneimittellkosten pro Patient und Jahr für Vemurafenib sind somit mit 75.517,20 € zu beziffern. Da gemäß Abschnitt 3.3.4 keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind, stellt dieser Wert die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dar. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 1.201 (1.160-1.247) Patienten gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 90.696.157,20 € (87.599.952,00 €-94.169.948,40 €).

Jahrestherapiekosten Dacarbazin (Detimedac[®]):

Dacarbazin wird in einer Dosis von 1.000 mg pro m² KOF als maximal 60 Minuten dauernde Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht (2). Dies ergibt eine Wirkstoffmenge pro Gabe in Höhe von 1.890 mg. Unter Berücksichtigung von Verwurf erhöht sich diese Wirkstoffmenge auf 2.000 mg. Bei einer Behandlungsdauer von 50 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Dacarbazin für eine ununterbrochene Therapie mit drei Gaben auf 6.000 mg. Die Kosten für die GKV pro 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel Dacarbazin (Detimedac[®]; siehe Tabelle 3-17) summieren sich auf 130,63 €.

Pro Gabe belaufen sich die Kosten folglich auf 261,26 €. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Dacarbazin (Detimedac[®]) sind somit mit 783,78 € zu beziffern. Da gemäß Abschnitt 3.3.4 keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind, stellt dieser Wert die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dar. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 1.201 (1.160-1.247) Patienten gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für die Gesamtpopulation von 941.319,78 € (909.184,80 €-977.373,66 €).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aktuelle Versorgungssituation

Wie im Abschnitt 3.2.3 dargestellt, beziffert die Roche Pharma AG die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2013 mit **1.201** Patienten. Für diese Patienten wird durch die zusätzliche Behandlung mit Vemurafenib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht.

Anteil der Patienten, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten

Nach den Ergebnissen der Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ wurden im Jahr 2012 97% der Patienten innerhalb der Zielpopulation „aktiv behandelt“ (17). Die Roche Pharma AG legt dabei den Mittelwert aus den beiden in 2012 durchgeführten Erhebungswellen (Februar bis April 2012 und August bis Oktober 2012) zugrunde. „Aktiv behandelt“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet ist und diese auch tatsächlich erhalten werden. Entsprechend der Ergebnisse der Marktforschungsstudie nimmt die Roche Pharma AG an, dass 3% dieser Patienten keine systemische antineoplastische Therapie erhalten. Gründe dafür sind z.B. die Folgenden:

- der Patient willigt in keine systemische antineoplastische Therapie ein
- die klinischen Fakten sprechen gegen ein Ansprechen des Patienten auf eine weitere Therapie
- der Allgemeinzustand des Patienten lässt keine weitere Behandlung mehr zu.

Somit geht die Roche Pharma AG für das Jahr 2013 davon aus, dass es **1.165** Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom gibt, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten.

Anzahl von Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Zur Bestimmung der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die in klinischen Studien behandelt werden, bezieht sich die Roche Pharma AG auf eine von der Psyma International Medical Marketing Research GmbH in 2013 durchgeführte Marktforschungsstudie (18). Nach den Ergebnissen dieser Marktforschungsstudie sind 20% der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die eine aktive systemische Behandlung erhalten, aktuell in klinischen Studien eingeschlossen.

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass dieser Wert für das gesamte Jahr 2013 gültig ist. Somit nimmt die Roche Pharma AG an, dass 20% der Patienten aufgrund ihrer Teilnahme an klinischen Studien nicht für eine Therapie mit Vemurafenib infrage kommen (**932** Patienten verbleibend).

Behandlungsanteile

Basierend auf den Ergebnissen der international durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ (17) geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Kalenderjahr 2012 ein Anteil von 85% der aktiv und außerhalb von klinischen Studien behandelten Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Therapie mit Vemurafenib erhalten haben. Die Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ wurde im Jahr 2012 zweimalig (Erhebungszeitraum siehe oben) durchgeführt. An beiden Messzeitpunkten wurde ein Behandlungsanteil von 85% für Vemurafenib innerhalb der Zielpopulation ermittelt.

Für das Kalenderjahr 2013 nimmt die Roche Pharma AG gleichbleibende Behandlungsanteile innerhalb GKV-Zielpopulation an. Dies entspricht für das Jahr 2013 einer Anzahl von **792** Patienten, die eine Therapie mit Vemurafenib erhalten.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Gegenanzeigen vor (1). Eine Behandlung von Patienten mit einem QTc-Ausgangswert von >500 ms ist nicht empfohlen (1). Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Vemurafenib erhalten werden (19). Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

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

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Vemurafenib, Prognose 2013

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	1.201
Aktiv behandelt mit antineoplastischer systemischer Therapie (97%)	1.165
Patienten in der Zielpopulation GKV, die in klinischen Studien behandelt werden (20%)	932
Anteil Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600 Mutation in der GKV (85%)	792
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%)	792
Versorgungsanteil Vemurafenib an Zielpopulation	792 ($\cong$ 66% der GKV-Zielpopulation)
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.	

Aufteilung ambulant/stationär

Als Grundlage zur Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich werden die von der IMS Health GmbH erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope® National (20)) und Klinikumsätze (IMS Dataview® Hospital Focus (21)) verwendet. Zur Berechnung der Aufteilung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich bezieht sich die Roche Pharma AG auf das abgeschlossene Datenjahr 2012.

Nach den von IMS Health erhobenen Apothekenverkaufszahlen und Klinikumsätzen erreichte Vemurafenib in Jahr 2012 einen totalen Umsatz von 24.684.302 €. Dabei entfallen 23.665.950 € (vgl. Tabelle 3-23) der Umsätze auf die öffentlichen Apotheken (IMS PharmaScope® National). Diese Umsätze sind dem ambulanten Versorgungsbereich zuzuordnen. Bei den Krankenhausapotheken und krankenhäuserversorgenden Apotheken lagen die Vemurafenibumsätze in Jahr 2012 bei 1.018.352 € (vgl. Tabelle 3-24). Dabei entfielen auf den stationären Bereich (hierbei wurden Normalstation, Intensivstation, Notfallstation, sonstige Stationen und Tagesklinik berücksichtigt) 488.657 € was einem Umsatzanteil im stationärem Bereich von 2% entspricht.

Aus diesem Grund geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Jahr 2013 776 GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation im ambulanten Bereich eine Therapie mit Vemurafenib erhalten werden. Lediglich 16 Patienten werden mit Vemurafenib im stationären Versorgungsbereich behandelt.

Tabelle 3-23: Vemurafenib Umsätze aus öffentlichen Apotheken im Jahr 2012, IMS PharmaScope® National

	2012
Vemurafenib	23.665.950 €

Quelle: IMS PharmaScope® National, Datenjahr 2012 (20)

Tabelle 3-24: Vemurafenib Umsätze in der Klink im Jahr 2012, IMS Dataview® Hospital Focus

	2012
Vemurafenib	1.018.352 €
Normalstation	450.294 €
Ambulanz außerhalb Budget	517.691 €
Intensivstation	2.970 €
Notfallstation	28.174 €
sonstige Stationen	0 €
Tagesklinik	7.219 €
Ambulanz innerhalb Budget	12.004 €

Quelle: IMS Dataview® Hospital Focus, Datenjahr 2012 (21)

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

Dosismodifikationen

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

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

Um diese patientenindividuellen Maßnahmen exakt abzubilden, wird auf die beobachtete mediane Dosierung von 1.814 mg pro Tag und Patient im Rahmen der Studie NO25026 (BRIM3) zurückgegriffen (2). In der ermittelten durchschnittlichen Dosierung wurden alle Faktoren zur Dosisanpassung/Therapieabbruch gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	70.483 €	54.694.591 €

Vemurafenib wird unter Berücksichtigung von Dosismodifikationen mit einer Dosis 1.814 mg pro Tag verabreicht (2). Bei einer Behandlungsdauer von 207 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.1 beläuft sich die Gesamtdosis Vemurafenib für eine ununterbrochene Therapie auf 375.498 mg. Unter Berücksichtigung von Verwurf sind damit 376.320 mg/28 Packungen anzusetzen. Die Kosten für die GKV pro Packung (56 Filmtabletten à 240 mg) Vemurafenib (siehe Tabelle 3-17) summieren sich auf 2.517,24 €. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Vemurafenib sind somit mit 70.482,72 € zu beziffern. Da gemäß Abschnitt 3.3.4 keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind, stellt dieser Wert die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dar. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 776 ambulant behandelten Patienten gemäß Abschnitt 3.3.6 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für den Versorgungsanteil von Vemurafenib an der Zielpopulation von 54.694.590,72 € für das Jahr 2013.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.3.6 bereits beschrieben wurde, erhalten nach den Ergebnissen der Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ (17) 85% der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation eine Therapie mit Vemurafenib. Eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin haben im Jahr 2012 lediglich 9% der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation erhalten.

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

Entwicklung der Versorgungsanteile 2013 bis 2018

Aufgrund von neuen Therapieoptionen, wie weiteren BRAF-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren (welche sowohl als Mono- und Kombinationstherapie entwickelt werden), die sich derzeit in der klinischen Entwicklung befinden, ist die Entwicklung der Versorgungsanteile von Vemurafenib schwer vorherzusagen. Daher geht die Roche Pharma AG von zwei möglichen Szenarien aus:

Aufgrund der Unsicherheit, ob die derzeit entwickelten Therapieoptionen eine Marktzulassung erhalten werden, nimmt die Roche Pharma AG im ersten Szenario an, dass sich das Marktumfeld nicht ändern wird (d.h. keine weiteren Therapieoptionen erhalten eine Marktzulassung). Unter diesen Voraussetzungen geht die Roche Pharma AG davon aus, dass sich die Behandlungsanteile und die Versorgungsanteile von Vemurafenib nicht verändern werden.

Im zweiten Szenario geht die Roche Pharma AG davon aus, dass ein neuer BRAF-Inhibitor und ein neuer MEK-Inhibitor die Marktzulassung erhalten und dass zudem die Kombinationstherapie zwischen beiden Substanzen zugelassen ist. In diesem Szenario geht die Roche Pharma AG davon aus, dass der Behandlungsanteil mit Vemurafenib innerhalb der GKV-Zielpopulation stark zurückgeht.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

3.3.1

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

3.3.2

Nach umfangreicher Prüfung wurde die Validität von DDDs zur Bestimmung der Dosierung von Vemurafenib und der relevanten Vergleichstherapie Dacarbazin als unzureichend eingestuft (Begründung: Abschnitt 3.3.2) (5). Aus diesem Grund werden im Rahmen dieses Dossiers die Dosierungen aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) entnommen.

3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauertaxe (Stand: 01. August 2013) (10). Es wurden alle gesetzlich notwendigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte), auf Basis der aktuellen Fassung des SGB V angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (9).

3.3.4

Zur Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06. September 2012 Bezug genommen.

3.3.5

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

3.3.6

Die Marktforschungsstudie „Melanom: Status 2013“ wurde im April 2013 (18) von der Psyma International Medical Marketing Research GmbH bundesweit durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Status der Therapie in der Indikation metastasiertes Melanom darzustellen. Dabei waren insbesondere die Themen aktuelle Verordnungspraxis, Therapiewahl, Entscheidungsrationale für die Therapiewahl und die Wahrnehmung neuer Therapieoptionen im Fokus dieser Marktforschungsstudie. Um Entwicklungen im Markt aufzuzeigen, ist geplant dass die Studie im Jahr 2013 zweimalig durchgeführt wird. Insgesamt werden pro Erhebung jeweils 100 Dermatologen mit onkologischem Schwerpunkt und Internisten mit onkologischem Schwerpunkt befragt. Der Anteil der Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden, wurde aus der ersten Erhebungswelle in 2013 (Erhebungszeitraum März bis April 2013) entnommen.

Die Versorgungssituation mit Vemurafenib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützen sich auf die Ergebnisse der global durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ (17). Diese Marktforschungsstudie wurde 2012 zweimalig von der GfK Research Matters in Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien durchgeführt (Erhebungszeitpunkte Februar bis April und September bis Oktober 2012). In Deutschland wurden pro Erhebungswelle zwischen 60 und 65 Dermatologen mit onkologischem Schwerpunkt und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befragt. Jeder teilnehmende Arzt dokumentierte innerhalb des jeweiligen Erhebungszeitraums bis zu zehn Patienten mit nicht resektablem Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV. Insgesamt haben die teilnehmenden Ärzte in der ersten Erhebungswelle 345 und in der zweiten Erhebungswelle 327 Patientenfälle mit nicht resektablem Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV retrospektiv dokumentiert. Ziel dieser Studie war es, das aktuelle Therapieverhalten in der Indikation metastasiertes Melanom darzustellen. Zur Ermittlung des Versorgungsanteils für 2012 wurde der Mittelwert aus beiden Erhebungswellen gebildet. Zudem wurde dieser Studie der Anteil der Patienten entnommen, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten. Hierfür wurde ebenfalls der Mittelwert aus beiden Erhebungswellen berücksichtigt.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Vemurafenib entnommen (1).

Um die Kostensituation der Behandlung präziser abbilden zu können, wurden in die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter

Berücksichtigung der Versorgungsanteile die Angaben zu Dosismodifikationen aus der Studie mit hoher Ergebnissicherheit NO25026 (BRIM3) eingeschlossen.

Aufteilung ambulant/stationär

Zur Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich wurden die von der IMS Health GmbH erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope® National) und Klinikumsätzen (IMS Hospital Focus®) verwendet (20, 21).

IMS PharmaScope® National

IMS PharmaScope® National ist eine repräsentative Marktstudie der IMS Health über das nationale Abgabevolumen von öffentlichen Apotheken innerhalb Deutschlands. Diese Studie misst die abgerechneten GKV-Rezepte, Privatrezepte sowie die getätigten Barverkäufe auf Basis der Abgaben der öffentlichen Apotheken.

Als Datenquellen für die abgerechneten GKV-Rezepte, die in öffentlichen Apotheken eingelöst wurden, werden Daten aus den Apothekenrechenzentren verwendet (Vollerhebung). Die Kalkulation der eingelösten Privatrezepte basiert auf einer Hochrechnung aus dem IMS-Apothekenpanel (ca. 4.000 Apotheken).

IMS Dataview® Hospital Focus

Über die jeweils versorgende Klinikapotheke werden monatlich Verbrauchsdaten auf Basis von Fachabteilungen und Stationen erhoben. Ermittelt wird das Absatz- und bewertet das Umsatzvolumen des kompletten Klinikmarktes sowie dessen Entwicklung gegenüber dem Vorjahreszeitraum. Die Datenbasis bilden rund 480 Panelkrankenhäuser. Die Hochrechnung erfolgt nach vier Bettengrößenklassen, 15 Fachrichtungen und sieben Regionen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus der Marktforschungsstudie „Zelboraf Tracking“ (17) (Methodik siehe oben) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- (1) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013. 2013.
- (2) Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Addendum No. 1050643 - NO25026 - BRIM 3: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma

- with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1050643. May, 2012. 2012.
- (3) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac[®], Stand: September 2010. 2010.
- (4) 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.
- (5) Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung - April 2013. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO); 2013.
- (6) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (7) Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2009. 2011.
- (8) DuBois D, DuBois EF. Clinical Calorimetry: Tenth paper - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
- (9) Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 15. Juli 2013. "Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20 Dezember 1988, BGBl I S 2477, 2482), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 15 Juli 2013 (BGBl I S 2423) geändert worden ist" 2013.
- (10) WINAPO[®] SQL. Lauer-Taxe Stand 1. August 2013. 2013.
- (11) Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A Vemurafenib (Zelboraf[®]) Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. 2012.
- (12) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. 2012.
- (13) Garbe C, Bauer J, Stadler R, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! 2011 (03.01.2012).
- (14) Dierks+Bohle Rechtsanwälte. Rechtsgutachten, Stand: 22.12.2011. 2011.
- (15) 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.
- (16) European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - Summary of opinion (initial authorisation) Tafinlar (Dabrafenib). EMA/CHMP/339899/2013. 2013.
- (17) GfK Research Matters. Zelboraf Tracking 2013.
- (18) Psyma International Medical Marketing Research GmbH. Melanom T4: April 2013 - Zelboraf[®] (Vemurafenib) im Zeitreihenvergleich. 2013.
- (19) Schulze-Bahr E, Mönnig G, Etzrodt D, Fenge H, Funke H, Seiler P, et al. Angeborene QT-Syndrome. Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. 2002;13(3):121-9.

- (20) IMS PharmaScope[®] National. Dataview Sell-Out Vemurafenib 2012. 2013.
- (21) IMS Dataview[®] Hospital Focus. Vemurafenib 2012. 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik

Bevor mit der Anwendung von Vemurafenib begonnen wird, muss bei den Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600 Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen. Die Wirksamkeit von Vemurafenib wurde auch bei Patienten mit Tumoren, die BRAF-V600 nichtE-Mutationen exprimieren, untersucht. Obwohl durch eine niedrige Patientenzahl begrenzt, legen Wirksamkeitsanalysen bei Patienten mit einer BRAF-V600K Mutation einen ähnlichen Behandlungsnutzen bezüglich Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und bestätigtem Gesamtansprechen dar. Für Patienten mit anderen, seltenen BRAF-V600 mutierten Melanomen, die nicht die V600E bzw. V600K-Mutation aufweisen, liegen keine Daten vor. Vemurafenib soll bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp nicht angewendet werden. (1)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Nicht zutreffend.

Behandlungsdauer

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Ophthalmologische Reaktionen

Schwere ophthalmologische Reaktionen, einschließlich Uveitis, Iritis und retinaler Venenverschluss, sind berichtet worden. Die Patienten sollen routinemäßig auf ophthalmologische Reaktionen überwacht werden.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

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

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

Nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)

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

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

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

Neue primäre Melanome

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

Leberschädigung

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

Auffällige Laborwerte sollen durch Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Lichtempfindlichkeit

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

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

Wirkungen von Vemurafenib auf andere Arzneimittel

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

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

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

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

Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 (insbesondere Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [Hypericin]) soll nach Möglichkeit vermieden werden. Eine alternative Behandlung mit weniger induzierendem Potenzial soll zur Erhaltung der Wirksamkeit von Vemurafenib in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Ipilimumab

In einer Phase I-Studie wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Ipilimumab (3 mg/kg) und Vemurafenib (960 mg zweimal täglich oder 720 mg zweimal täglich) asymptotische Erhöhungen 3. Grades von Transaminasen (ALT/AST $>5 \times \text{ULN}$) und Bilirubin (Gesamtbilirubin $>3 \times \text{ULN}$) berichtet. Basierend auf diesen vorläufigen Daten wird die gleichzeitige Anwendung von Ipilimumab und Vemurafenib nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate

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

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

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

Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wiesen einige Patienten bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Warfarin eine erhöhte Warfarinbelastung auf

(durchschnittlich 20%). Bei Patienten mit Melanom ist bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin (CYP2C9) Vorsicht geboten.

Vemurafenib inhibiert CYP2C8 *in-vitro*. Die *in-vivo* Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt, aber ein Risiko für eine klinisch relevante Wirkung auf gleichzeitig verabreichte Substrate von CYP2C8 kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme

In *In-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor der Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vemurafenib die Exposition von anderen Arzneimitteln vergrößert, die über P-gp (z. B. Aliskiren, Colchicin, Digoxin, Everolimus, Fexofenadin) oder BCRP (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Rosuvastatin) transportiert werden.

Viele Antikrebsmedikamente sind Substrate des P-gp und/oder BCRPs und daher besteht ein theoretisches Risiko einer Wechselwirkung mit Vemurafenib.

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

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

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

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

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

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

Weitere Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit: zwei Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend. Es gibt im EPAR für Vemurafenib keinen Anhang IV.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Epidemiologische Studie:</u> „Risiko für ein kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) in einer Kohorte von Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) Mitgliedern mit kutanem Melanom“. An einer Kohorte von Mitgliedern eines großen, integrierten Krankenversicherungskonzerns, bei denen zwischen 2000 und 2005 ein Melanom diagnostiziert wurde, wurde die Inzidenzrate von cuSCC untersucht und der Einfluss von Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Herkunft) und von Melanomeigenschaften (Sequenznummer, Lage, Größe, Stadium und histologischer Subtyp) auf das cuSCC-Risiko bestimmt. <u>Präklinische wissenschaftliche Untersuchungen zur weiteren Charakterisierung des kutanen SCC:</u> Weitere Untersuchung des Wirkmechanismus, der der Entwicklung des cuSCCs im Zusammenhang mit einer Vemurafenibbehandlung zu Grunde liegt, aus einer nicht-klinischen Perspektive. Studie GP28492: Prospektive, beobachtende Studie	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Bei mit Vemurafenib behandelten Patienten sind Fälle von cuSCC berichtet worden (darunter solche, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert werden) (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Beginn der Therapie eine dermatologische Untersuchung durchzuführen und sie im Verlauf der Behandlung routinemäßig zu überwachen. Jede verdächtige Hautläsion soll operativ entfernt, zur dermatopathologischen Untersuchung eingeschickt und nach lokalem Pflegestandard behandelt werden. Der verschreibende Arzt soll den Patienten während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung monatlich auf cuSCC untersuchen. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen. Die Überwachung soll nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib noch sechs Monate oder bis zur Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie fortgeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihre Ärzte über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Fälle von cuSCC sind bei mit Vemurafenib behandelten Patienten berichtet worden. Die Häufigkeit des Auftretens von cuSCC bei mit Vemurafenib behandelten Patienten lag studienübergreifend bei ungefähr 20%. Die Mehrzahl der operativ entfernten Läsionen, die von einem unabhängigen

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	zur Sicherheit der Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden. Studie MO25515: Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom.	zentralen dermatopathologischen Labor untersucht wurden, wurde als SCC-Keratoakanthom Subtyp oder mit gemischten Keratoakanthom Merkmalen (52%) klassifiziert. Die meisten als „Sonstige“ (43%) klassifizierten Läsionen waren gutartige Hautläsionen (z.B. Verucca vulgaris, aktinische Keratose, benigne Keratose, Zyste/gutartige Zyste). Das cuSCC trat gewöhnlich früh im Behandlungszyklus auf, im Median mit einer Zeit von sieben bis acht Wochen bis zum ersten Auftreten. Von den Patienten, bei denen cuSCC auftrat, kam es bei ungefähr 33% zu einem mehr als einmaligen Auftreten, mit einem medianen Zeitraum von sechs Wochen zwischen den Ereignissen. Fälle von cuSCC wurden im Normalfall durch einfache Exzision behandelt und die Patienten führten ihre Behandlung in der Regel ohne Dosisanpassung fort.
Leberschädigung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). Studie GP28492: Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden.	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar): Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten. Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3: Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde).

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4: Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Unter Vemurafenib können Abweichungen der Laborwerte der Leber auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden. Auffällige Laborwerte sollen durch Dosisreduktion, Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsabbruch behandelt werden. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Leberenzymabweichungen, die in der klinischen Phase III Studie berichtet wurden, sind nachfolgend als Anteil der Patienten, bei denen eine Veränderung der Leberenzyme vom Ausgangswert auf eine Grad 3 oder 4 Abweichung aufgetreten ist, aufgeführt: Sehr häufig: γ-GT Häufig: ALT, alkalische Phosphatase, Bilirubin Gelegentlich: AST Es gab keine Erhöhungen auf Grad 4 bei ALT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin.

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4: Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Als Nebenwirkung aufgeführt.
QTc-Verlängerung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). Studie GP28492: Eine prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die mit Vemurafenib	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> QTc >500 ms (Ausgangswert) - Behandlung nicht empfohlen. Anstieg der QTc einerseits auf >500 ms und andererseits Abweichung von >60 ms zu den Werten vor der Behandlung - Behandlung dauerhaft

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	behandelt werden. MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom.	abbrechen. Erstes Auftreten von QTc >500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von <60 ms zu den Werten vor der Behandlung - Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis QTc unter 500 ms sinkt. Siehe Überwachungsmaßnahmen im Abschnitt 4.4. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von QTc >500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von <60 ms zu den Werten vor der Behandlung - Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis QTc unter 500 ms sinkt. Siehe Überwachungsmaßnahmen im Abschnitt 4.4. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von QTc >500 ms während der Behandlung und Fortbestehen der Abweichung von <60 ms zu den Werten vor der Behandlung - Behandlung dauerhaft abbrechen. In einer unkontrollierten, offenen Phase II-Studie mit zuvor behandelten Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT Verlängerungen beobachtet worden. Die Behandlung einer QTc-Verlängerung kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung und/oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen. <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> In einer unkontrollierten, offenen Phase II-Studie mit zuvor behandelten Patienten mit metastasiertem Melanom sind expositionsabhängige QT Verlängerungen beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Eine QT Verlängerung kann zu einem erhöhten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Eine Behandlung mit Vemurafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long QT Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT Intervall verlängern. Vor einer Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach einer Dosisänderung müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Während der ersten drei Behandlungsmonate werden, insbesondere bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, weitere Überwachungen monatlich empfohlen, danach alle drei Monate oder, je nach klinischer Indikation, öfter. Bei Patienten mit einer QTc >500 ms wird ein Behandlungsbeginn mit Vemurafenib nicht empfohlen. Falls die QTc während der Behandlung 500 ms übersteigt, soll die Behandlung mit Vemurafenib vorübergehend unterbrochen, Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium) korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Sobald die QTc unter 500 ms sinkt, soll die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, wie in Tabelle 1 beschrieben, wieder aufgenommen werden. Ein dauerhafter Abbruch der Vemurafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn die QTc sowohl auf Werte >500 ms steigt als auch >60 ms von den Werten vor der Behandlung abweicht. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Eine Analyse zentralisierter EKG-Daten aus einer offenen, unkontrollierten Phase II QT Substudie

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		mit 132 Patienten, die eine Dosis von 960 mg Vemurafenib zweimal täglich erhielten (NP22657), zeigte eine expositionsabhängige QTc Verlängerung. Die mittlere QTc Wirkung blieb über den ersten Behandlungsmonat hinaus stabil bei 12 - 15 ms, wobei die größte mittlere QTc Verlängerung (15,1 ms; oberes 95% KI: 17,7 ms) innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet wurde (n=90 Patienten). Bei zwei Patienten (1,5%) traten behandlungsbedingt absolute QTc Werte >500 ms (CTC Grad 3) auf, und nur bei einem Patienten (0,8%) trat eine QTc Veränderung von >60 ms zum Ausgangswert auf (siehe Abschnitt 4.4).
Überempfindlichkeitsreaktionen und schwere dermatologische Reaktionen	Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar): Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten. Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3: Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4:

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Behandlung schwere dermatologische Reaktionen berichtet, einschließlich seltener Fälle des Stevens-Johnson-Syndroms und toxische epidermale Nekrolyse. Bei Patienten, bei denen eine schwere dermatologische Nebenwirkung auftritt, soll die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.
Uveitis	Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar): Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten. Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3: Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4: Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen

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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt, die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten in Phase II und III Studien auftrat.
Nicht kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht cuSCC)	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz.</u> Studie GP28492: Prospektive, beobachtende Studie zur Sicherheit der Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die mit Vemurafenib behandelt werden. Studie MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom.	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar): Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten. Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3: Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4: Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Fälle von nicht-cuSCC sind in klinischen Studien berichtet worden, in denen Patienten Vemurafenib erhalten haben. Patienten sollen vor Behandlungsbeginn und alle drei Monate im Verlauf der Behandlung einer Kopf- und Halsuntersuchung unterzogen werden, die mindestens eine visuelle Überprüfung der Mundschleimhaut und das Abtasten der Lymphknoten beinhaltet. Außerdem soll bei den Patienten vor der Behandlung und alle sechs Monate im Verlauf der Behandlung eine Computertomographie (CT) des Thorax/Brustkorbs durchgeführt werden. Anale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) werden vor und bei Beendigung der Behandlung oder wenn klinisch indiziert empfohlen. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib soll die Überwachung auf nicht cuSCC bis zu sechs Monate oder bis zur Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie fortgesetzt werden. Abnorme Befunde sollen gemäß klinischer Praxis behandelt werden.
Lähmung des Nervus Facialis	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar): Vemurafenib-Dosierung von 960 mg zweimal täglich beibehalten. Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3: Erstes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 720 mg zweimal täglich (oder 480 mg zweimal täglich, wenn die Dosis

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		bereits reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder bei Fortbestehen nach Behandlungsunterbrechung - Unterbrechung der Behandlung bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Drittes Auftreten von Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen oder Fortbestehen nach der zweiten Dosisreduktion-Behandlung dauerhaft abbrechen. Grad 4: Erstes Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen - Behandlung dauerhaft abbrechen oder unterbrechen bis Grad 0-1 vorliegt. Wiederaufnahme der Dosierung mit 480 mg zweimal täglich (oder dauerhaftes Abbrechen, wenn die Dosis bereits auf 480 mg zweimal täglich reduziert wurde). Zweites Auftreten von Grad 4 Nebenwirkungen oder Fortbestehen von Grad 4 Nebenwirkungen nach der ersten Dosisreduktion - Behandlung dauerhaft abbrechen. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> Als häufige Nebenwirkung aufgeführt, die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten in Phase II- und III-Studien auftrat.
Knochenmark Toxizität	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report)	<u>Routinemäßig:</u> Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation:</u> In einer <i>in-vitro</i> Knochenmarks-Zytotoxizitäts-Studie wurde in einigen lympho-hämatopoetischen Zellpopulationen von Ratte, Hund und Mensch in klinisch relevanten Konzentrationen eine leichte Zytotoxizität beobachtet.
Neue primäre Melanome	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	<u>Routinemäßig:</u> Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
	Studie MO25515 Offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit von RO5185426 bei Patienten mit metastasiertem Melanom. Das Protokoll der Sicherheitsstudie (MO25515) wurde ergänzt, so dass die Patienten bis zu zwei Jahre nach der letzten Dosis Vemurafenib nachbeobachtet werden.	In klinischen Studien wurden neue Fälle von primären Melanomen berichtet. Diese Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Eine Überwachung auf Hautläsionen soll, wie weiter oben für das cuSCC beschrieben, erfolgen. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation:</u> In klinischen Studien wurden neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Eine Überwachung auf Hautläsionen soll, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, erfolgen.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Studie GO28054: Interaktionsstudie mit Ketoconazol (PAM). Studie GO28052: Interaktionsstudie mit Rifampicin (PAM). Studie GO28394: Interaktionsstudie mit Digoxin (PAM). <i>In-vitro</i> Studie der potentiellen Effekte von Vemurafenib auf die CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2E1 Aktivität (PAM). <i>In-vitro</i> Studie hinsichtlich des Effekts auf Transportproteine (PAM).	<u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Arzneimitteln erhöhen und die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln, einschließlich oraler Kontrazeptiva, verringern. Dosisanpassungen für vorwiegend über CYP1A2 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel sollen auf Grundlage der jeweiligen therapeutischen Fenster vor der gleichzeitigen Behandlung mit Vemurafenib in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin ist Vorsicht geboten und ein zusätzliches INR (<i>International Normalized Ratio</i>)-Monitoring zu erwägen. Die Pharmakokinetik von Vemurafenib kann durch Arzneimittel, die P-Glykoprotein (P-gp) inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt werden (z.B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin) (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 (insbesondere Rifampicin, Rifabutin,

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [Hypericin]) soll nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine alternative Behandlung mit weniger induzierendem Potenzial soll zur Erhaltung der Wirksamkeit von Vemurafenib in Betracht gezogen werden. Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen in der EU Fachinformation sind, wie folgt: Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate: Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Koffein eine CYP1A2-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 2,5-fachen Anstieg (maximal bis zum 10-fachen) der Plasmaverfügbarkeit von Koffein nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Substanzen erhöhen und Dosisanpassungen sollen erwogen werden. Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Midazolam eine CYP3A4-Hemmung beobachtet. Dies ergab einen durchschnittlich 32%igen Abfall (maximal bis zu 80%igen) der Plasmaverfügbarkeit von Midazolam nach Behandlung mit Vemurafenib. Vemurafenib kann die Plasmaverfügbarkeit von vorwiegend über CYP3A4 metabolisierten Substanzen verringern. Aus diesem Grunde kann die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter, über CYP3A4 metabolisierter, oraler Kontrazeptiva verringert sein. Dosisanpassungen von CYP3A4-Substraten mit engem therapeutischem Fenster sollen erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). <i>In-vitro</i> wurde bei einer Vemurafenib-

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Konzentration von 10 µM eine leichte Induktion von CYP2B6 beobachtet. Derzeit ist nicht bekannt, ob Vemurafenib bei einem Plasmaspiegel von 100 µM, der bei Patienten im Steady State (ungefähr 50 µg/ml) beobachtet wurde, möglicherweise die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP2B6-Substraten, wie z.B. Bupropion, verringert. Nach wiederholter Gabe von Vemurafenib über 15 Tage wiesen einige Patienten bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis Warfarin eine erhöhte Warfarinbelastung auf (durchschnittlich 20%) (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Melanom ist bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib und Warfarin (CYP2C9) Vorsicht geboten. Vemurafenib inhibiert CYP2C8 in vitro. Die <i>in-vivo</i> Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt, aber ein Risiko für eine klinisch relevante Wirkung auf gleichzeitig verabreichte Substrate von CYP2C8 kann nicht ausgeschlossen werden. Da Vemurafenib eine lange Halbwertszeit hat, kann die komplette inhibitorische Wirkung auf ein gleichzeitig angewendetes Arzneimittel möglicherweise erst nach acht Tagen Behandlung mit Vemurafenib beobachtet werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib kann eine Auswaschzeit von mindestens acht Tagen nötig sein, um Wechselwirkungen mit einer nachfolgenden Behandlung zu vermeiden. Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme: In <i>in-vitro</i>-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-Glykoprotein (P-gp) ist. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vemurafenib die Exposition von anderen Arzneimitteln vergrößert, die über P-gp transportiert werden. Die

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		mögliche Wirkung von Vemurafenib auf andere Transporter (z.B. BCRP) ist zurzeit nicht bekannt. Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib: <i>In-vitro</i>-Studien deuten darauf hin, dass der CYP3A4-Metabolismus und die Glucuronidierung für die Metabolisierung von Vemurafenib verantwortlich sind. Die biliäre Exkretion scheint ein weiterer wesentlicher Eliminierungsweg zu sein. Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirkung potenter Induktoren oder Inhibitoren der CYP3A4- und/oder der Transportprotein-Aktivität auf die Exposition von Vemurafenib zeigen. Vemurafenib soll in Kombination mit potenten CYP3A4-Inhibitoren, Glucuronidierung und/oder Transportproteinen (z.B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Atazanavir) mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-Glykoprotein (P-gp), der Glucuronidierung und/oder CYP3A4 (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>]) kann zu einer suboptimalen Exposition von Vemurafenib führen und soll vermieden werden. In <i>in-vitro</i>-Studien wurde nachgewiesen, dass Vemurafenib ein Inhibitor des Efflux-Transporters P-gp ist. Die Wirkungen von P-gp-Induktoren und –Inhibitoren auf die Vemurafenib-Exposition sind nicht bekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pharmakokinetik von Vemurafenib durch andere Arzneimittel, die P-gp inhibieren oder beeinflussen (z.B. Verapamil, Clarithromycin, Cyclosporin, Ritonavir, Chinidin, Dronedaron, Amiodaron, Itraconazol, Ranolazin), beeinträchtigt wird. Zurzeit ist nicht bekannt, ob

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Vemurafenib auch ein Substrat anderer Transportproteine ist.
Gastrointestinale Polypen	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report).	Der Kontrollplan zur Anwendung einer Koloskopie erfolgt wie im Detail im Studienprotokoll zur Studie GO27826 beschrieben.
Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz.</u> Neue Studie mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.	<u>Routinemäßig:</u> Patientenaufklärung durch die Packungsbeilage Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation:</u> Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig. Patienten mit durch Lebermetastasen bedingter leichter Leberfunktionsstörung ohne Hyperbilirubinämie können nach den allgemeinen Empfehlungen überwacht werden. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung können eine erhöhte Exposition haben (siehe Abschnitt 5.2). Eine engmaschige Überwachung ist daher insbesondere nach den ersten Behandlungswochen erforderlich, da eine Akkumulation über einen verlängerten Zeitraum (mehrere Wochen) auftreten kann. Zusätzlich wird während der ersten drei Monate empfohlen, jeden Monat eine Überwachung mittels EKG durchzuführen. <u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</u> Auf der Grundlage präklinischer Daten und der Massenbilanz-Studie am Menschen wird der größte Teil von Vemurafenib über die Leber eliminiert. In der populationspharmakokinetischen Analyse, unter Verwendung von Daten aus klinischen Studien mit Patienten mit metastasiertem Melanom, beeinflussten erhöhte AST- und ALT Werte von bis zum 3-fachen des oberen Normalwerts, die scheinbare Vemurafenib-Clearance nicht. Die Daten reichen nicht aus, um die

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		Wirkung metabolischer oder exkretorischer Leberfunktionsstörung auf die Vemurafenib-Pharmakokinetik zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Langzeitsicherheit	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Das Protokoll der Sicherheitsstudie (MO25515) wurde ergänzt, so dass die Patienten bis zu zwei Jahre nach der letzten Dosis Vemurafenib nachbeobachtet werden.	Keine
Behandlung von Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). Studie NO25390	Keine
Zweite primäre Neubildung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> Zusammenfassende Übersicht in planmäßigen PSURs (Periodic Safety Update Report). <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Das Protokoll der Sicherheitsstudie (MO25515) wurde ergänzt, so dass die Patienten bis zu zwei Jahre nach der letzten Dosis Vemurafenib nachbeobachtet werden.	Keine
Patienten mit niedriger Exposition	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz</u> <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz</u> Analyseplan, um “post approval measures (PAM)” zu adressieren. Studie zum Einfluss der Nahrungsaufnahme NP25396	<u>Keine.</u> Aufklärung der verordnenden Ärzte durch die Fachinformation: <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation:</u> Vemurafenib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, aber eine dauerhafte Einnahme beider täglicher Dosen auf leeren Magen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2). <u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation:</u> Nahrung (fettreiche Mahlzeit) erhöht die relative Bioverfügbarkeit einer

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Wichtige identifizierte Risiken		
		einzelnen 960 mg Dosis von Vemurafenib. Die geometrischen mittleren Quotienten zwischen Nüchternem- und Nicht-Nüchternem-Zustand waren für $C_{\max}$ und AUC 2,6-beziehungsweise 4,7-fach. Die mediane $T_{\max}$ erhöhte sich von vier auf acht Stunden, wenn eine einzelne Dosis von Vemurafenib zusammen mit Nahrung eingenommen wurde. Die Wirkung von Nahrung auf die Steady State Verfügbarkeit von Vemurafenib ist zurzeit nicht bekannt. Die regelmäßige Einnahme von Vemurafenib auf leeren Magen kann zu einer signifikant niedrigeren Steady State Verfügbarkeit führen verglichen mit der regelmäßigen Einnahme von Vemurafenib mit oder kurz nach einer Mahlzeit. Aufgrund der hohen Anreicherung von Vemurafenib im Steady State wird erwartet, dass eine gelegentliche Einnahme von Vemurafenib auf leeren Magen einen begrenzten Einfluss auf die Steady State Verfügbarkeit hat. Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus den pivotalen Studien wurden von Patienten gesammelt, die Vemurafenib mit oder ohne Nahrung eingenommen haben. Die Variabilität der Exposition kann auch durch Unterschiede im Gehalt der gastrointestinalen Flüssigkeit, der Volumina, des pH-Wertes, der Motilität, der Übergangszeit und der Gallenflüssigkeit entstehen.

Angaben zur Umsetzung

Epidemiologische Studie: diese epidemiologische Studie ist bereits abgeschlossen (2).

Studie GP28492: Diese Studie hat am 31. März 2013 begonnen (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: (3))

Studie MO25515: Diese Studie hat im März 2011 begonnen (clinicaltrials.gov: NCT01307397 (4)).

Studie NO25390: Diese Studie hat im April 2011 begonnen (clinicaltrialsregister.eu: 2011-000874-67 (5)).

Studie NP25396: Diese Studie hat im Januar 2011 begonnen (clinicaltrials.gov: NCT01264380 (6)).

Studie GO28053: Diese Studie hat im Mai 2013 begonnen (clinicaltrials.gov: NCT01767623 (7)).

(Stand der Informationen zur Umsetzung: 28. Juni 2013; Stand Risk-Management-Plan: 20. November 2012)

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Diagnostische Testung für den Einsatz von Vemurafenib gemäß Fachinformation

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

Rechtliche Rahmenbedingungen

Gemäß der aktuellen Rechtsprechung ist es Herstellern von Diagnostika und Therapeutika verboten, die Testung für ihre Produkte zu finanzieren (8).

Unterstützung der qualitätsgesicherten Anwendung der diagnostischen Testung

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

- Cobas z480
- Weitere PCR-Methoden

- Pyro Sequenzierung
- Sanger Sequenzierung
- 454 „Deep Sequencing“ (9).

Um eine qualitätsgesicherte Anwendung der diagnostischen Testung sicherzustellen, haben die „[...] Deutsche Gesellschaft für Pathologie und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft in Kooperation mit Roche [...] vereinbart, einen Ringversuch für die Bestimmung der BRAF Mutation zu starten. Die Organisation liegt bei den zwei führenden Zentren in Berlin und Heidelberg, und weitere sieben Panel-Zentren werden den Ringversuch vorbereiten“ (9). Für die erfolgreiche Teilnahme, die zur richtigen Bestimmung aller untersuchten Gewebeproben führte, wurde ein Zertifikat vergeben. An dem Ringversuch haben 88 pathologische Zentren teilgenommen, wovon 76 Zentren den Ringversuch bestanden haben und zertifiziert wurden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

3.4.1

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand des EPAR zu Vemurafenib in der aktuellsten Version ermittelt (EPAR in der Version vom Juni 2013).

3.4.2

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

3.4.3

Für die Angaben wurde der Risk-Management-Plan zu Vemurafenib in der Version 6.0 verwendet (Datenschnitt für diesen Risk-Management-Plan: 16. August 2012) (10).

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

3.4.4

Die Angaben zur Sicherstellung der diagnostischen Testung für den Einsatz von Vemurafenib gemäß Fachinformation basieren auf Rocheinternen Dokumenten und Projektplänen, sowie der Publikation „Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom – jetzt schon Routine?!“ auf der Webseite der ADO (9).

Rechtliche Rahmenbedingungen:

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

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- (1) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013. 2013.
- (2) Asgari MM, Warton EM, Quesenberry CP, Koralek DO, Michael T. Risk of Subsequent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Patients with Melanoma.
- (3) European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. A Prospective Observational Safety Study of Patients with BRAFV600 Mutation-positive Unresectable or Metastatic Melanoma Treated with Vemurafenib (Zelboraf®). Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=3957>. Abgerufen am: 03.07.2013.
- (4) ClinicalTrials.gov. A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01307397>. Abgerufen am: 03.07.2013.
- (5) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Clinical Study To Evaluate the Recommended Dose, Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of vemurafenib (RO5185426) in Paediatric Patients 12 to 17 Years Old With BRAFV600 Mutation Positive. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000874-67-GB>. Abgerufen am: 03.07.2013.
- (6) ClinicalTrials.gov. A Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Dose RO5185426 And the Safety And Efficacy of Continuous Administration in Patients With BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01264380>. Abgerufen am: 03.07.2013.
- (7) ClinicalTrials.gov. A Study of The Impact of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Vemurafenib in BRAF V600 Mutation-Positive

- Cancer Patients. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767623>. Abgerufen am: 03.07.2013.
- (8) Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. § 25 Abs.1 FSA-Kodex Fachkreise - Übernahme von Kosten des Krankenhauses für Krebszellen-Mutationstest bei Patienten durch Unternehmen - Anreiz für die Beeinflussung von Therapieentscheidungen. 2010 (05.01.2012).
 - (9) Garbe C, Bauer J, Stadler R, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Manuskript für die ADO-Seite im JDDG: Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom - jetzt schon Routine?! 2011 (03.01.2012).
 - (10) Roche Products Ltd. EU Risk Management Plan Zelboraf®/ Vemurafenib Version 6.0 (Clinical cut-off date 16. August 2012). 2012.