IQWiG-Berichte – Nr. 199

**Vemurafenib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-34
Version: 1.0
Stand: 11.12.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.09.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-34

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Die Dossierbewertung wurde unter Berücksichtigung externer medizinisch-fachlicher Expertise erstellt. Das IQWiG hat hierfür auf Informationen zurückgegriffen, die es im Rahmen der ersten Bewertung von Vemurafenib erhalten hat (Auftrag A12-08). Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Lars Beckmann
- Dorothea Gechter
- Petra Kohlepp
- Stefan Lhachimi
- Regine Potthast
- Frank Sandmann
- Sibylle Sturtz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Vemurafenib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Vemurafenib, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.4.1 Neue Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	9
2.4.2 Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin	11
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zu Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	15
3 Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Prävalenz und Inzidenz	20
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten.....	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	23

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	24
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	24
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	24
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
6	Literatur	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.....	8
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma – isoform B)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQR	Interquartils-Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vemurafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.09.2013 übermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 21.02.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 06.09.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 06.09.2013 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vemurafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Berücksichtigung externer medizinisch-fachlicher Expertise erstellt. Das IQWiG hat hierfür auf Informationen zurückgegriffen, die es im Rahmen der ersten Bewertung von Vemurafenib erhalten hat (Auftrag A12-08). Diese Informationen umfassen die Themenbereiche Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vemurafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Vemurafenib erstmalig zum 21.02.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 06.09.2013 aus. Die vorliegende Bewertung erfolgte auf Basis eines neuen Dossiers des pU. Dieses wurde dem IQWiG am 05.09.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

In der Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 (A12-08) ergab sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Der G-BA hat basierend auf der Bewertung vom 13.06.2012 einen auf 1 Jahr befristeten Beschluss getroffen. Mit Fristablauf hat der pU ein neues Dossier eingereicht. Die spezifische Fragestellung für die vorliegende Bewertung ist daher, inwieweit mit dem vorliegenden Dossier neue Daten und Erkenntnisse vorgelegt wurden, und welche Auswirkungen diese auf die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib vom 13.06.2012 haben.

Ergebnisse

Der pU hat neben der bereits in der Bewertung vom 13.06.2012 eingeschlossenen Zulassungsstudie BRIM3 keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in seine Bewertung eingeschlossen. Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit unverändert im Vergleich zur Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012.

Die Studie BRIM3 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in einer ersten Zwischenanalyse nach einem Jahr Studienlaufzeit (im Folgenden als 1. Datenschnitt bezeichnet; 30.12.2010) vorzeitig beendet. Vor diesem Zeitpunkt konnten die Patienten bei Progression auf eine andere Behandlung des Melanoms wechseln, jedoch nicht von Dacarbazin auf Vemurafenib. Nach dem 1. Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazinarms zusätzlich die Möglichkeit eines Cross-overs in den Vemurafenibarm. Für

den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet. Für die Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 hatte der pU die Auswertungen von 2 Folgebeobachtungen übermittelt (2. Datenschnitt zum 31.03.2011 und 3. Datenschnitt zum 03.10.2011).

Neue Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 als neue Erkenntnisse Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. und 5. Datenschnitt (jeweils zum 01.02.2012 und 20.12.2012) und für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Darüber hinaus stellt der pU Subgruppenanalysen auf Basis einer Nachsequenzierung des BRAF-Status von Patienten aus der Studie BRIM3 dar.

Gesamtüberleben und Nebenwirkungen

Aufgrund der Patientenströme im Verlauf der Studie und den dadurch bedingten verstärkten Mischungen der Therapien in den beiden Behandlungsarmen vergrößert sich das Verzerrungspotenzial mit jedem Datenschnitt. Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt stellen somit die am wenigsten verzerrten Analysen dar. Die zusätzlich vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben (4. und 5. Datenschnitt) und Nebenwirkungen (4. Datenschnitt) werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Subgruppenanalysen zum Charakteristikum BRAF-V600-Mutationsstatus

Für die Bewertung vom 13.06.2012 wurden die Subgruppenanalysen für den Faktor BRAF-V600-Mutationsstatus nicht betrachtet, da insgesamt nur ca. ein Drittel der Studienpopulation auf den genauen BRAF-V600-Mutationstyp getestet war. Zudem lag nur von etwa der Hälfte der Patienten, die dabei als „Nicht-BRAF-V600E“ klassifiziert wurden, eine erfolgreiche Bestimmung der somatischen Mutation vor.

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen bleibt der BRAF-Mutationsstatus trotz Nachsequenzierung für 14 Patienten unklar, da keine validen Sequenzierungsergebnisse vorliegen. Der pU ordnet diese Patienten in seinen Subgruppenanalysen jedoch insgesamt in die Gruppe der Patienten mit Nicht-BRAF-V600E ein. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Wären diese Patienten sämtlich BRAF-V600E-positiv, läge der Anteil der vom pU fälschlicherweise als Nicht-BRAF-V600E angenommenen Patienten im Dacarbazinarm über 20 %. Da dies nicht ausgeschlossen werden kann, gehen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum BRAF-V600-Mutationsstatus nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein.

Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin

Über die neuen Erkenntnisse aus der Studie BRIM3 hinaus beschreibt der pU im Dossier einen historischen Vergleich von Überlebensraten unter Dacarbazin aus publizierten Studien mit Überlebensraten unter Dacarbazin in der Studie BRIM3. Die Ergebnisse dieses Vergleichs

setzt er anschließend in Beziehung zu Überlebensraten unter Vemurafenib aus der Studie BRIM3. Dieser Vergleich kann letztlich nichts Neues zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin beitragen, da für Vemurafenib keine neuen über die Ergebnisse der Studie BRIM3 hinausgehenden Daten präsentiert werden. Das Ergebnis kann vielmehr dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten der BRIM3-Studie offenbar eine bessere Prognose hatten, als die Patienten der älteren Studien. Ein solcher Umstand macht einen historischen Vergleich im Prinzip obsolet und ist somit zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 keine neuen verwertbaren Daten vor. Die vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012.

Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ergibt sich daher unverändert ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin).

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

In der Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 (A12-08 [3]) ergab sich aus der Abwägung der positiven und negativen Ergebnisse in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Der G-BA hat basierend auf der Bewertung vom 13.06.2012 einen auf 1 Jahr befristeten Beschluss getroffen. Mit Fristablauf hat der pU ein neues Dossier eingereicht. Die spezifische Fragestellung für die vorliegende Bewertung ist daher, inwieweit mit dem neuen Dossier neue Daten und Erkenntnisse vorgelegt wurden, und welche Auswirkungen diese auf die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib vom 13.06.2012 haben.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vemurafenib (bis zum 17.06.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Vemurafenib (letzte Suche am 11.06.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vemurafenib (letzte Suche am 11.06.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 14.02.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Recherche in Studienregistern zu Vemurafenib (letzte Suche am 27.09.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen von dem im vorliegenden Dossier sowie im Dossier für die Bewertung vom 13.06.2012 dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU hat neben der bereits in der Bewertung vom 13.06.2012 eingeschlossenen Zulassungsstudie BRIM3 keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in seine Bewertung eingeschlossen. Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit unverändert im Vergleich zur Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BRIM3 (NO25026)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 wurde der Zusatznutzen von Vemurafenib auf Grundlage der zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Unterlagen abgeleitet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde geprüft, ob neue relevante Daten zu der Studie vorliegen und wenn ja, inwieweit die Bewertung dieser Daten eine Auswirkung auf die bestehende Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib haben.

Die Studie BRIM3 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Die Studie wurde auf Basis der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben in einer ersten Zwischenanalyse nach einem Jahr Studienlaufzeit (im Folgenden als 1. Datenschnitt bezeichnet; 30.12.2010) vorzeitig beendet. Vor diesem Zeitpunkt konnten die Patienten bei Progression auf eine andere Behandlung des Melanoms wechseln, jedoch nicht von Dacarbazin auf Vemurafenib. Nach dem 1. Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazarms zusätzlich die Möglichkeit eines Cross-overs in den Vemurafenibarm. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Patienten nach dem 1. Datenschnitt weiter beobachtet. Für die Bewertung von Vemurafenib vom 13.06.2012 hatte der pU die Auswertungen von 2 Folgebeobachtungen übermittelt (2. Datenschnitt zum 31.03.2011 und 3. Datenschnitt zum 03.10.2011).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 als neue Erkenntnisse Ergebnisse zum 4. und 5. Datenschnitt der Studie BRIM3 (jeweils zum 01.02.2012 und 20.12.2012) sowie Subgruppenanalysen auf Basis einer Nachsequenzierung des BRAF-Status von Patienten aus der Studie BRIM3 vor.

Darüber hinaus beschreibt der pU im Dossier einen historischen Vergleich von Überlebensraten unter Dacarbazin aus publizierten Studien mit Überlebensraten unter Dacarbazin in der Studie BRIM3. Die Ergebnisse dieses Vergleichs setzt er anschließend in Beziehung zu Überlebensraten unter Vemurafenib aus der Studie BRIM3.

2.4.1 Neue Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Detail legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 folgende zusätzliche Ergebnisse für die Studie BRIM3 vor:

- Auswertungen zu 2 weiteren Folgebeobachtungen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben: 4. Datenschnitt zum 01.02.2012 und 5. Datenschnitt zum 20.12.2012, für beide Datenschnitte liegen jeweils Analysen mit und ohne Zensierung der Cross-over-Patienten vor.
- Auswertungen zum 4. Datenschnitt für den patientenrelevanten Endpunkt Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, patientenrelevante unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System-Organklasse (SOC); neben der Darstellung der Ergebnisse für beide Behandlungsarme liegen zudem auch Angaben für die Patienten des Dacarbazinarms vor, die nach dem 1. Datenschnitt zu einer Vemurafenib-Therapie wechselten (Cross-over).
- Subgruppenanalysen zum Charakteristikum BRAF-V600-Mutationsstatus für alle 5 Datenschnitte, ab dem 2. Datenschnitt liegen Auswertungen mit und ohne Zensierung der Cross-over-Patienten vor; im Vergleich zur Bewertung vom 13.06.2012 enthalten die Subgruppen aufgrund neu verfügbarer Sequenzierungsergebnisse zusätzliche Patienten.

Zusätzliche Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (4. und 5. Datenschnitt)

Wie in der Bewertung vom 13.06.2012 erläutert, bildet das Hazard Ratio zum 1. Datenschnitt den Effekt von Vemurafenib am wenigsten verzerrt ab. Dies ergibt sich daraus, dass die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Wechsel der Patienten von den zugeteilten Studienmedikationen zu einer anderen Behandlung des Melanoms – aufgrund von Krankheitsprogressionen – zu diesem Zeitpunkt am geringsten ist. Insbesondere geht zum 1. Datenschnitt noch kein Cross-over von Patienten aus dem Dacarbazinarm in den Vemurafenibarm ein.

Mit jedem weiteren Datenschnitt vergrößert sich das Verzerrungspotenzial aufgrund der verstärkten Mischungen der Therapien in den beiden Behandlungsarmen. Dies basiert auf der steigenden Anzahl der Patienten mit einem Therapiewechsel auf andere Behandlungen des Melanoms (insbesondere im Dacarbazinarm). Zudem führt die Möglichkeit eines Cross-overs der Patienten des Dacarbazinarms in den Vemurafenibarm zu einer vergleichsweise höheren Anzahl von Therapiewechslern im Dacarbazinarm und zu einer besonders relevanten Verzerrung des Vergleichs von Dacarbazin und Vemurafenib.

In die Bewertung vom 13.06.2012 wurden die Ergebnisse der ersten 3 Datenschnitte herangezogen. Da aus den Ergebnissen des 4. und 5. Datenschnitts bei vergleichsweise höherem Verzerrungspotenzial keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin abgeleitet werden können, werden diese beiden zusätzlich dargestellten Datenschnitte zum Gesamtüberleben in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Zusätzliche Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen (4. Datenschnitt)

Für die Bewertung vom 13.06.2012 lagen zum Endpunkt Nebenwirkungen Auswertungen zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie schwerer, schwerwiegender und häufiger unerwünschter Ereignisse vor. Diese Auswertungen bezogen sich auf den 1. Datenschnitt.

Im vorliegenden Dossier stellt der pU die genannten Gesamtraten zusätzlich zum 4. Datenschnitt dar. Wie bereits für den Endpunkt Gesamtüberleben erläutert, vergrößert sich das Verzerrungspotenzial mit jedem weiteren Datenschnitt aufgrund der Patientenströme im Verlauf der Studie und den dadurch bedingten verstärkten Mischungen der Therapien in den beiden Behandlungsarmen. Die Auswertungen zum 1. Datenschnitt stellen somit die am wenigsten verzerrten Analysen dar. Die zusätzlich vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Nebenwirkungen werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Subgruppenanalysen zum Charakteristikum BRAF-V600-Mutationsstatus

Für die Bewertung vom 13.06.2012 wurden die Subgruppenanalysen für den Faktor BRAF-V600-Mutationsstatus nicht betrachtet, da insgesamt nur ca. ein Drittel der Studienpopulation auf den genauen BRAF-V600-Mutationstyp getestet war. Zudem lag nur von etwa der Hälfte der Patienten, die dabei als „Nicht-BRAF-V600E“ klassifiziert wurden, eine erfolgreiche Sequenzierung der somatischen Mutation vor [4].

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen aufgrund von Nachsequenzierungen für 673 der insgesamt 675 (99,7 %) randomisierten Studienteilnehmer Sequenzierungsergebnisse vor (für 2 Patienten war kein DNA-Material vorhanden). Allerdings ist dem Addendum zum Studienbericht [4] zu entnehmen, dass die Sequenzierungen für 14 Patienten keine validen Ergebnisse lieferten (Status „indeterminate“ oder „no sequence“). Der Mutationsstatus (BRAF-V600E oder Nicht-BRAF-V600E) für diese Patienten ist somit unklar. Der pU ordnet die 14 Patienten in seinen Subgruppenanalysen jedoch insgesamt in die Gruppe der Patienten mit Nicht-BRAF-V600E ein. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat.

Laut Angaben in den Studienunterlagen befinden sich in der Gruppe der Nicht-BRAF-V600E Patienten im Vemurafenibarm (41 Patienten) bzw. Dacarbazinarm (34 Patienten) jeweils 7 Patienten mit unklarem Mutationsstatus. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Patienten sämtlich BRAF-V600E-positiv sind. In diesem Fall läge der Anteil der vom pU fälschlicherweise als Nicht-BRAF-V600E angenommenen Patienten im Dacarbazinarm bei 20,6 % (7 von 34 Patienten). Es ist daher nicht abschätzbar, inwieweit die vom pU dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalyse den Einfluss des Mutationsstatus auf den Effekt von Vemurafenib hinreichend abbilden.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum BRAF-V600-Mutationsstatus werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht weiter betrachtet.

2.4.2 Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin

Zusätzlich zu den neuen Daten aus der Studie BRIM3 legt der pU 2 historische Vergleiche vor:

- ein historischer Vergleich, der die Wirkungen von Dacarbazin auf das Gesamtüberleben in der Studie NO25026 (BRIM3) mit den Wirkungen von Dacarbazin aus publizierten Studien in Beziehung setzt
- ein auf dem ersten historischen Vergleich aufbauender historischer Vergleich, der die Wirkung von Vemurafenib auf das Gesamtüberleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) gegen die gepoolten publizierten Dacarbazinwirkungen kontrastiert

Anhand dieser historischen Vergleiche möchte der pU untersuchen, ob die Studie BRIM3 die tatsächlichen Wirkungen von Dacarbazin abbildet. Die in der Studie BRIM3 beobachteten Ergebnisse für die Überlebenszeit schätzt der pU als unerwartet positiv ein. Darauf aufbauend soll der Effekt von Vemurafenib in der Studie BRIM3 mit den gepoolten historischen Ergebnissen zum Überleben unter Dacarbazin verglichen werden.

Dieser Vergleich kann letztlich nichts Neues zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin beitragen, da für Vemurafenib keine neuen, über die Ergebnisse der Studie BRIM3 hinausgehenden Daten präsentiert werden. Das Ergebnis kann vielmehr dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten der BRIM3-Studie offenbar eine bessere Prognose hatten, als die Patienten der älteren Studien. Ein solcher Umstand macht einen historischen Vergleich im Prinzip obsolet und ist somit zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2).

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, sind in dem vom pU vorgelegten Dossier keine verwertbaren neuen Daten enthalten. Die vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012 [3].

In der Gesamtschau gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom unverändert einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

BRIM3

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.

European Medicines Agency. Zelboraf (previously Brafyte): vemurafenib; rapporteurs' day 150 joint response assessment report; overview [unveröffentlicht]. 2011.

European Medicines Agency. Zelboraf (vemurafenib): rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.

European Medicines Agency. Zelboraf (previously Brafyte): vemurafenib; rapporteurs' day 170 joint response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.

European Medicines Agency. Zelboraf (previously Brafyte): vemurafenib; rapporteur and co-rapporteur updated day 170 joint response assessment report; overview [unveröffentlicht]. 2011.

European Medicines Agency. Zelboraf: European public assessment report [online]. 15.12.2011 [Zugriff: 12.11.2013]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf.

Hoffmann-La Roche. A study of vemurafenib (RO5185426) in comparison with dacarbazine in previously untreated patients with metastatic melanoma (BRIM3): full text view [online].

In: *Clinicaltrials.gov*. 18.12.2012 [Zugriff: 12.11.2013]. URL:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980>.

Hoffmann-La Roche. 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 no. 1039652; study NO25026; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Hoffmann-La Roche. 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 1050908; study NO25026; clinical study report addendum no. 2 [unveröffentlicht]. 2012.

Hoffmann-La Roche. 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; study NO25026; clinical study report addendum no. 1050643 [unveröffentlicht]. 2012.

Hoffmann-La Roche. 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 DTIC; study NO25026; clinical study report addendum number 1052726 [unveröffentlicht]. 2012.

Hoffmann-La Roche. 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; overall survival update; research report number 1055972; study NO25026; clinical study report update [unveröffentlicht]. 2013.

Roche Pharma. NO25026 (BRIM3): Subgruppenanalysen [unveröffentlicht]. 2013.

Roche Pharma. NO25026 (BRIM3): unerwünschte Ereignisse; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2013.

Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207-215.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zu Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Informationsbeschaffung für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.1.3.1.1.3, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers, sowie in dem separat angefügten technischen Dokument [5].

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 1 relevante Studie BRIM3. Es ergibt sich aus den weiteren, vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Vemurafenib zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen, sowohl für ClinicalTrials.gov, wie auch für das ICTRP-Suchportal. Der pU hat außerdem in der Strategie in ClinicalTrials.gov und ICTRP-Suchportal eine AND-Verknüpfung dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird.

Zusammenfassung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP-Suchportal, EU-CTR, sowie der Roche Clinical Trial Registry and Results Database durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vemurafenib identifiziert.

Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen (historischer Vergleich)

Im vorliegenden Dossier hat der pU für einen historischen Vergleich nach Studien mit Dacarbazin gesucht, um die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026

(BRIM3) in Relation zu historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten einer medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation zu setzen.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU bezieht sich auf ein Gutachten von Garbe 2013 [5], in dem eine Suche auf der Suchoberfläche PubMed durchgeführt wird und das keine weiteren Suchquellen berücksichtigt. Durch diese eingeschränkte Suche in einer Datenbank kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der Studienpool des pU vollständig ist. Es ist zudem fraglich, ob die Suchstrategie in PubMed in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche mit einer AND-Verknüpfung von 5 Suchblöcken stark eingeschränkt.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit der zu bewertenden zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht durch.

Vorlage von Volltexten

Das Dossier ist bezüglich des historischen Vergleichs über die Mängel in der Recherche hinaus nicht vollständig, weil der pU die Volltexte der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien nicht vorlegt.

Zusammenfassung

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern für die weiteren Untersuchungen vom pU nicht durchgeführt wurde. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen für Vemurafenib ist wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern und der fehlenden Volltexte unvollständig.

2.7.2 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt als weitere Unterlagen einen historischen Vergleich von Dacarbazin und Vemurafenib vor. Der pU beschreibt, dass die Überlebenszeit unter Dacarbazin in der Studie BRIM3 unerwartet lange gewesen sei und sich deshalb die Frage stelle, ob in der Studie der tatsächliche Behandlungseffekt hinsichtlich der Wirksamkeit von Dacarbazin abgebildet wurde. Ausgehend von dieser Fragestellung führt der pU 2 historische Vergleiche durch. Im ersten vergleicht er das Gesamtüberleben unter Dacarbazin in historischen, publizierten Studien mit dem Gesamtüberleben unter Dacarbazin in der Studie BRIM3, im zweiten die gepoolten historischen Ergebnisse unter Dacarbazin mit dem Gesamtüberleben unter Vemurafenib in der Studie BRIM3.

Dieser Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin stellt insgesamt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich dar, da der Vergleich ausschließlich auf den Ergebnissen einzelner Therapiearme und nicht auf Effekten randomisierter Studien beruht. Daher ist der Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Bewertung der vorgelegten historischen Vergleiche wird in den folgenden Abschnitten im Detail erläutert.

Der pU geht für den Vergleich von Vemurafenib mit historischen Ergebnissen zu Dacarbazin in 3 Schritten vor:

- Schritt 1: Untersuchung der Prädiktivität des BRAF-Mutationsstatus für die Wirkungen von Dacarbazin und Temozolomid (der pU versteht hier unter Prädiktivität einen Einfluss als Effektmodifikator)
- Schritt 2: Vergleich des Überlebens unter Dacarbazin und Temozolomid in historischen, publizierten Studien mit dem Überleben unter Dacarbazin in der Studie BRIM3
- Schritt 3: Vergleich des Überlebens unter Vemurafenib in der Studie BRIM3 mit dem Überleben unter Dacarbazin in der Studie BRIM3 und in historischen, publizierten Studien

Schritt 1: Prädiktivität des BRAF-Mutationsstatus für den Behandlungseffekt von Dacarbazin

Der pU erläutert, dass in die Studie BRIM3 nur Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen wurden. Er geht davon aus, dass in den publizierten Studien Patienten mit und ohne BRAF-Mutation untersucht wurden. Deshalb prüft der pU zunächst, ob der BRAF-Mutationsstatus einen Einfluss auf die Wirkung von Dacarbazin ausübt.

Dazu führt der pU eine retrospektive Studie durch, für die er Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Tübingen heranzog. Die Daten stammen aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, das auch in Tübingen geführt wird. Über das Register wurden Patienten mit Stadium IV des Melanoms und einer primären Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid ausgewählt. Dabei wurden 319 Patienten identifiziert. Die Patienten waren im Zeitraum zwischen 01.01.2000 und 31.12.2010 behandelt worden. Für diese berechnet der pU die Überlebenswahrscheinlichkeiten ab dem Tag des Beginns der systemischen Behandlung (medianes Überleben sowie die 12-Monats-, 24-Monats- und 36-Monats-Überlebensraten). Statistische Unterschiede sollten mittels des Log-Rank-Tests bewertet werden.

Seine Auswertung ergab zunächst einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten der Patienten mit Dacarbazinbehandlung und denen mit Temozolomidbehandlung: 11 Monate (IQR = [5; 19]) unter Dacarbazin vs. 9 Monate (IQR = [5; 17]) unter Temozolomid. Der pU führt diesen Unterschied jedoch nicht auf die beiden Wirkstoffe zurück, sondern auf den unterschiedlichen Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen unter der Dacarbazin- und Temozolomidbehandlung (7 % vs. 52 % der

Patienten wiesen zu Beginn der jeweiligen Behandlung eine Hirnmetastasierung auf). Bei separater Auswertung der Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zeigte sich jeweils kein Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten unter Dacarbazin oder Temozolomid. Der pU schließt aus dieser Analyse auf die Vergleichbarkeit beider Substanzen.

Ausgehend von dieser Feststellung führt der pU eine Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus durch. In die Analyse gingen Daten von 215 (67 %) Patienten ein, für die der BRAF-Mutationsstatus post hoc bestimmbar war: 89 Patienten wiesen eine BRAF-V600-Mutation auf, 126 Patienten hatten keine BRAF-Mutation. Nach Angaben des pU wurde diese Analyse ausschließlich für die Patientenpopulation ohne Hirnmetastasen durchgeführt. Aus dem Gutachten von Garbe 2013 [5], in dem die vom pU dargestellte Prädiktivitätsuntersuchung ausführlich erläutert ist, geht dies hingegen nicht hervor. Dieser Punkt bleibt daher unklar. Die Analyse ergab für beide Ausprägungen (BRAF-positiv; BRAF-Wildtyp) eine vergleichbare mediane Überlebenswahrscheinlichkeit (10 Monate; Log-Rank-Test mit $p = 0,966$). Daraus folgert der pU, dass der BRAF-Mutationsstatus – bei separater Analyse von Patienten mit und ohne Hirnmetastasen – keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Fernmetastasierung unter der Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid besitzt.

Es bleibt unklar, warum der pU Temozolomid in die Analyse einbezieht, u. a. auch, weil der Wirkstoff in Deutschland für die Behandlung des Melanoms nicht zugelassen ist.

Der pU vergleicht die Überlebenszeiten von Patienten mit und ohne BRAF-Mutation. Um daraus einen Einfluss des Mutationsstatus auf die Wirkung von Dacarbazin abzuleiten, müssten beide Patientengruppen eine ansonsten vergleichbare Charakteristik aufweisen. Die Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen werden jedoch nicht dargestellt. Es bleibt unbekannt, ob es zwischen den Vergleichsgruppen Imbalancen hinsichtlich weiterer potenzieller Effektmotifikatoren gibt, die Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Somit ist die präsentierte Untersuchung zur Prädiktivität insgesamt nicht dazu geeignet, verlässliche Aussagen dazu zu treffen, inwieweit der BRAF-Status die Wirkung von Dacarbazin beeinflusst.

Schritt 2: Vergleich des Überlebens unter Dacarbazin in historischen, publizierten Studien mit dem Überleben unter Dacarbazin in der Studie BRIM3

Zur Ermittlung des Überlebens unter Dacarbazin in historischen Studien führt der pU eine Literaturrecherche nach Studien mit mindestens einem Dacarbazin- oder Temozolomidarm durch (siehe Abschnitt 2.3). Das Ziel dieser Suche ist, Studien mit einer der Studie BRIM3 medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation zu identifizieren. Die in diesen Studien beobachtete Wirkung von Dacarbazin auf die Überlebenszeit soll mit der in der Studie BRIM3 beobachteten Dacarbazinwirkung verglichen werden.

Der pU zieht dazu randomisierte Studien mit Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem Melanom heran, die Dacarbazin oder Temozolomid in der Monotherapie erhalten haben. Studien mit einem großen Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen (> 20 %)

sowie Studien vor dem Jahr 2008 mit fehlender Information zur Hirnmetastasierung sollten ausgeschlossen worden sein. Diese Angabe ist allerdings diskrepant zu den Angaben in Röhmel 2013 [6], einer ausführlichen Ausarbeitung des historischen Vergleichs. Danach wurden für den Vergleich keine Einschränkungen hinsichtlich der Hirnmetastasierung vorgenommen. Entsprechend finden sich unter den 30 vom pU identifizierten Studien auch Studien mit Patienten mit Hirnmetastasierung. Die Publikationen zu den identifizierten Studien legt der pU nicht vor.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass keine Angaben zu den Patientencharakteristika in den betrachteten Studien sowie zu den jeweils eingesetzten Dosierungsschemata vorliegen. Es ist daher unklar, inwieweit die Patientenpopulationen und Interventionen in den Studien überhaupt vergleichbar sind.

Weiterhin ergibt die vom pU durchgeführte Meta-Analyse (mit zufälligen Effekten) mit den Ergebnissen der gepoolten Dacarbazin- und Temozolomidarme aus den identifizierten Studien eine 1-Jahres-Überlebensrate von 34,9 % – bei einer Heterogenität von $I^2 = 0,69$. Die Heterogenität führt der pU auf das Publikationsjahr der Studie zurück. Bei ausschließlicher Betrachtung von Veröffentlichungen ab dem Jahr 2008 sank die Heterogenität ($I^2 = 0,38$). Insgesamt ergaben Meta-Analysen für Studien, die vor und ab dem Jahr 2008 veröffentlicht wurden 1-Jahres-Überlebensraten von 31,9 % (95 %-KI [26,2; 37,7]) und 38,0 % (95 %-KI [34,6; 41,5]) im Vergleich zu 45,8 % (95 %-KI [40,1; 51,5]) in der Studie BRIM3. Aussagen dazu, ob dieses Ergebnis sich auch bei alleiniger Betrachtung der Dacarbazinstudien abbildet, sind nicht möglich. Aus Sicht des pU zeigt diese Analyse, dass in der Studie BRIM3 eine überdurchschnittlich günstige Dacarbazin-Wirkung beobachtet wurde.

Als Begründung für die zeitliche Grenze ab dem Jahr 2008 verweist der pU auf die Ausarbeitung von Röhmel 2013 [6]. Danach ist der Zeittrend der beobachteten Ergebnisse zu berücksichtigen (tendenziell längere Überlebenszeiten unter Dacarbazin und Temozolomid in aktuelleren Studien). Das Jahr 2008 wurde nach Angaben des pU deshalb als Grenze gesetzt, weil, in fast allen Studien ab dem Jahr 2008 Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen wurden (was vermutlich eine Verlängerung der Überlebensraten in den Studien mit sich gebracht hat). Analog zu Röhmel 2013 definiert der pU daher eine „frühe Studien-Kategorie“ mit Studien vor dem Jahr 2008 und eine „aktuelle Studien-Kategorie“ mit Studien ab dem Jahr 2008. Für den historischen Vergleich basierend auf der „aktuellen Studien-Kategorie“ ergibt sich aus Sicht des pU dadurch ein konservativerer Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.

Das Vorgehen des pU ist jedoch nicht konsequent. Es erscheint zwar richtig, die geplante Analyse auf Studien zu beschränken, die – wie die Studie BRIM3 – Patienten ohne Hirnmetastasen einschließen. Gemäß den Angaben in Röhmel 2013 [6] trifft dieses Einschlusskriterium neben 10 Studien (mit 11 betrachteten Studienarmen) ab dem Jahr 2008 jedoch auch auf 7 Studien zu, die vor dem Jahr 2008 publiziert wurden. Es ist unklar, weshalb diese Studien nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

Schritt 3: Vergleich des Überlebens unter Vemurafenib in der Studie BRIM3 mit dem Überleben unter Dacarbazin in historischen, publizierten Studien

In einem 3. Schritt setzt der pU die gepoolten Ergebnisse der publizierten Studien (jeweils die Ergebnisse der entsprechenden Dacarbazin- oder Temozolomidarme) in Relation zum Überleben im Vemurafenibarm der Studie BRIM3.

Der pU stellt fest, dass die in der Studie BRIM3 beobachtete 1-Jahres-Überlebensrate im Dacarbazinarm höher ist als die 1-Jahres-Überlebensraten der gepoolten Dacarbazin- und Temozolomidarme ab dem Jahr 2008 (45,8 % 95 %-KI [40,1; 51,5] vs. 38,0 % 95 %-KI [34,6; 41,5]). In Relation zu der 1-Jahres-Überlebensrate unter Vemurafenib (55,7 % 95 %-KI [50,3; 60,1]) aus der Studie BRIM3 beschreibt der pU aus dem historischen Vergleich eine Differenz der 1-Jahres-Überlebensraten zwischen Vemurafenib und Dacarbazin bezogen auf die Punktschätzer von 17,7 %. Diese Differenz stellt er der Differenz der 1-Jahres-Überlebensraten zwischen Vemurafenib und Dacarbazin aus der Studie BRIM3 gegenüber (9,9 %).

Das Ergebnis dieser Analysen ist zwar interessant, es kann aber letztlich nichts Neues zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin beitragen, da für Vemurafenib keine neuen über die Ergebnisse der Studie BRIM3 hinausgehenden Daten präsentiert werden. Das Ergebnis kann vielmehr dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten der BRIM3-Studie offenbar eine bessere Prognose hatten, als die Patienten der älteren Dacarbazin- und Temozolomidstudien. Ein solcher Umstand macht einen historischen Vergleich im Prinzip obsolet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das BRAF-V600-Mutation-positive, metastasierte Melanom ist vom pU nachvollziehbar beschrieben. Auf Aspekte des BRAF-V600-Mutation-positiven, nicht resezierbaren Melanoms geht der pU in Abschnitt 3.2.2 des Dossiers ein. Als Zielpopulation zitiert der pU die Indikation laut Zulassung [7], d. h. erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Für die Monotherapie in der oben genannten Indikation haben zurzeit die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib eine Zulassung (seit dem 17.02.2012 bzw. dem 26.08.2013).

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU verwendet ein epidemiologisches Modell für stadienspezifische Inzidenzschätzungen des malignen Melanoms (Stadien nach American Joint Committee on Cancer), welches mit 3 Szenarien durchgerechnet wurde. Der pU berücksichtigt 2 Patientengruppen zur genaueren Abschätzung der Zielpopulation:

- Patientengruppe 1 – Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV), inkl. Rezidivfälle mit Fernmetastasen (Stadium IV);
- Patientengruppe 2 – neu erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC).

Für Patientengruppe 1 berechnet der pU die Mortalitätsraten für die Jahre 2002 bis 2011 aus Daten des Statistischen Bundesamts zu A) der Bevölkerungsgröße und B) Melanom-bedingter Krebstodesfälle in Deutschland. Diese Mortalitätsraten extrapoliert er linear bis zum Jahr 2018 und berechnet die absoluten Melanom-bedingten Sterbefälle. Aufgrund einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 10,3 % schätzt der pU, dass 89,7 % der Patienten durch die Melanom-bedingten Krebstodesfälle erfasst wurden. Daher rechnet er die Sterbefälle auf 100 % hoch.

Für Patientengruppe 2 geht der pU in 3 Schritten vor: (A) Inzidenzraten zum malignen Melanom von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

(GEKID) für die Jahre 2003 bis 2010 extrapoliert der pU linear bis zum Jahr 2018 und berechnet die absoluten Neuerkrankungsfälle. (B) Auf Grundlage von Angaben des Tumorregisters München hinsichtlich der inzidenten Fälle der Jahre 1998 bis 2012 nimmt der pU eine Einteilung der jährlichen Inzidenz in den Stadien I bis IV (inkl. Substadien) vor. (C) Für jedes (Sub-)Stadium weist der pU den Anteil an nicht resezierbaren Fällen aus (Tabelle 3-6 in Modul 3A des Dossiers, Seite 28). Hierfür verwendet der pU Daten einer Krebsregisterdatenbank des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (SEER). Weiterhin schließt der pU nicht resezierbare Fälle in anderen Krankheitsstadien als dem Stadium IIIC aus, da deren Behandlung in der S3-Leitlinie zum Melanom nicht empfohlen werden würde und eine Testung auf BRAF-Mutation erst ab dem Stadium IIIB vorgenommen werden sollte.

Zuletzt beziffert der pU die Unsicherheit in der Anzahl aller diagnostizierten malignen Melanome im Stadium IIIC und hiervon wiederum den Anteil der nicht resezierbaren Melanome mittels Abweichungen von +/- 1 %. Für die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zieht der pU eine Spanne von +/- 3 % heran, für die Inzidenz alternativ die Raten des Robert Koch-Instituts.

Bewertung des Instituts

Vemurafenib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Auf Basis der Fachinformation umfasst das Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom aller Stadien (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [7].

Wie bereits in der letzten Dossierbewertung angemerkt, sind weiterhin die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation mit einiger Unsicherheit behaftet und folgende 3 Punkte als nicht schlüssig anzusehen:

- 1) die Stadienbeschränkung auf Melanome in den Stadien IIIC und IV;
- 2) die Beschränkung der Nicht-Resezierbarkeit auf das Stadium IIIC;
- 3) die Berücksichtigung von ausschließlich inzidenten Fällen im Stadium IIIC.

Der vom pU angegebene Anteil an GKV-Patienten in der Zielpopulation (89 %) ist in der Größenordnung plausibel. Gleiches gilt für den Anteil an Patienten, die auf eine BRAF-V600-Mutation getestet werden (90 %). Der Anteil der BRAF-V600-Mutation-positiv getesteten Patienten von 46 % ist einem Vortrag für die American Society of Clinical Oncology entnommen, die von 312 Patienten mit nicht resezierbarem Stadium-IIIC und Stadium-IV-Melanom berichten (ohne nähere Orts- oder Zeitangabe).

Unter Berücksichtigung dieser Anmerkungen lässt sich eine eigenständige Herleitung der GKV-Zielpopulation mithilfe der folgenden 2 Patientengruppen skizzieren:

- Patientengruppe 1 – inzidente Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Stadien I bis IV) oder metastasiertem Melanom (Stadien III und IV);

- Patientengruppe 2 – Patienten, die innerhalb eines Jahres am malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. Rezidivfälle).

Patientengruppe 1 berechnet sich auf Basis der Daten des pU. Für die Verteilung der Patienten auf die Stadien I bis IV können statt der Daten des Tumorregisters München alternativ die Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. [8] herangezogen werden, welche 26 klinische Krebsregister in 8 Bundesländern umfasst.

Patientengruppe 2 berechnet sich auf Basis der Todesursachenstatistik des GEKID für das Jahr 2010 (2711 am malignen Melanom der Haut verstorbene Menschen) [9]. Hiervon sind die inzidenten Fälle, die innerhalb des betreffenden Jahres am malignen Melanom verstorben sind und gleichzeitig erst im selben Jahr erkrankt waren, abzuziehen, um eine Doppelzählung zu vermeiden. Da die Ein-Jahres-Überlebenszeit in den Stadien III und IV ungefähr 92,5 % [10] und 25,5 % [11] beträgt, errechnen sich insgesamt 2156 Patienten.

Patientengruppe 1 und 2 addieren sich zu 5191 Patienten auf. Diese ergeben unter Berücksichtigung des GKV-Anteils, der Testrate und dem Vorhandensein der BRAF-V600-Mutation eine GKV-Zielpopulation von 1913 Patienten als Obergrenze. Die Angabe des pU liegt mit 1201 (1160 bis 1247) Patienten unterhalb dieser Spanne.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU extrapoliert die Ergebnisse des epidemiologischen Modells bis zum Jahr 2018. Aufgrund der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und veränderten Maßnahmen zur Früherkennung bleibt unsicher, ob die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft gleichbleibend ansteigt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU schreibt, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit Vemurafenib einen erheblichen Zusatznutzen hätten. Die genaue Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Im Vergleich zur letzten Bewertung liegen keine methodischen Änderungen vor. Die Herangehensweise des pU stellt somit weiterhin mutmaßlich eine Unterschätzung der tatsächlichen Behandlungsdauer dar.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Im Vergleich zur letzten Bewertung liegen keine methodischen Änderungen vor.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vemurafenib und Dacarbazin sind nachvollziehbar und geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2013 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Im Vergleich zur letzten Bewertung weist der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus. Gemäß Dossievorlage sind jedoch alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anzugeben, die bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- und Gebrauchsinformation entstehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient im Stadium IIIC und IV mit 75 517 € für Vemurafenib und 784 € für Dacarbazin. Für Patienten unter kontinuierlicher Dauerbehandlung lassen sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 131 462 € für Vemurafenib und 4133 € für Dacarbazin berechnen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Im Vergleich zur letzten Bewertung errechnet der pU für Vemurafenib einen Versorgungsanteil von 66 % (statt 49,1 %) der GKV-Zielpopulation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Inzidenz und Prävalenz sind als unsicher und Unterschätzung anzusehen, da die Fachinformation keine ausdrückliche Beschränkung der Therapie auf Melanome im ausschließlich nicht resezierbaren Stadium IIIC und im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium IV vorschreibt. Des Weiteren betrachtet der pU nur neu erkrankte Patienten im Stadium IIIC, was vernachlässigt, dass Vemurafenib auch für prävalente Fälle geeignet ist. Die Kostenberechnung weist kritische Stellen auf in Bezug auf die Behandlungsdauer und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Vemurafenib, das als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen ist. Es wird eine Übersicht über die Wirkstoffklasse der Proteinkinase-Inhibitoren präsentiert – unabhängig vom jeweiligen Zulassungsstatus. Zudem beschreibt der pU den Wirkmechanismus von anderen Therapien, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet von Vemurafenib eingesetzt werden können, unabhängig davon, ob sie speziell für Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation zugelassen sind.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es liegen Zulassungen von Vemurafenib vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Daher ist eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, sind in dem vom pU vorgelegten Dossier keine verwertbaren neuen Daten enthalten. Die neu vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012 [3].

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Fachinformation, nach der Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom angezeigt ist, gibt keine Beschränkung bezüglich jeglicher Stadieneinteilung der Erkrankung vor [7]. Auch aufgrund vielfältiger Hinweise in der wissenschaftlichen Fachliteratur erscheint es plausibel, dass eine fach- und gebrauchsinformationsgetriebene Interpretation sowohl Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen im Stadium III als auch solche im Stadium IV berücksichtigt. Darüber hinaus ist der Ausschluss von Patienten mit nicht resezierbarem Melanom, die sich nicht im Stadium IIIC befinden, kritisch zu sehen, da dies konträr zur Fachinformation steht, die keinerlei Stadienbeschränkung vorsieht [7].

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Vemurafenib	1201 (1160 bis 1247) ^a	Aufgrund der vom pU abweichenden Interpretation der GKV-Zielpopulation ist eine Obergrenze von ca. 1913 ^b Patienten plausibel.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	75 517 ^a	Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen sind Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 131 462 ^b €plausibel. Vom pU bleiben insbesondere die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unberücksichtigt.
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	784 ^a	Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen sind Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 4133 ^b €plausibel. Vom pU bleiben insbesondere die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unberücksichtigt.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma – isoform B); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen an die Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Behandlungsdauer

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

sind zu beachten für:

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

Wirkungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel auf Vemurafenib

Die Pharmakokinetik von Vemurafenib kann durch Arzneimittel, die P-Glykoprotein (P-gp) inhibieren oder beeinflussen, beeinträchtigt werden. Die gleichzeitige Gabe potenter Induktoren von P-gp, der Glucuronidierung, von CYP3A4 soll nach Möglichkeit vermieden werden. Eine alternative Behandlung mit weniger induzierendem Potenzial soll zur Erhaltung der Wirksamkeit von Vemurafenib in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Ipilimumab

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Vemurafenib auf CYP-Substrate

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

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

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

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

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

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

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

Wirkungen von Vemurafenib auf Arzneimittel-Transportsysteme

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

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

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vemurafenib

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

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 12.11.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. Hoffmann-La Roche. 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 1050908; study NO25026; clinical study report addendum no. 2 [unveröffentlicht]. 2012.
5. Garbe C. Gutachten zum Überleben von Patienten mit metastasiertem Melanom mit primärer systemischer Therapie mit DTIC/Temozolomid: historische Kontrollgruppe [unveröffentlicht]. 2013.
6. Röhmel J. A historical analytical review regarding survival of patients with metastatic melanoma (unresectable stage III or stage IV) and systemic treatment with DTIC/TMZ [unveröffentlicht]. 2013.
7. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 25.10.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Hauttumoren: Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland [online]. 2012 [Zugriff: 14.11.2013]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Melanom_Update_Epi_DKK2012.pdf.
9. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Sterblichkeit (Mortalität): C43 malignes Melanom der Haut [online]. In: GEKID-Atlas. 04.07.2013 [Zugriff: 15.11.2013]. URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=MORTALITY_EU&ICD10=C43&Year from=2010&Year to=2010&Cases=on.
10. Weide B, Faller C, Büttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PLoS One 2013; 8(4): e63137.

11. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JAW, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-Analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 527-534.