

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.06.2016 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (im Folgenden Nivolumab + Ipilimumab) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nivolumab + Ipilimumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt für alle Patienten im Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem [nicht resezierbarem oder metastasiertem] Melanom) Ipilimumab als Vergleichstherapie und zwar unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus.

Darüber hinaus bearbeitet er jedoch zusätzlich die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnis Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten(mut) Tumor liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnis Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor***Studienpool und Studiencharakteristika***

Für die Nutzenbewertung liegen die beiden Studien CA209-067 und CA209-069 vor.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudien. Eingeschlossen wurden jeweils nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-wildtyp(wt) oder BRAF-V600-mut Melanom (Stadium III oder IV). Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen.

In der Studie CA209-067 wurden 314 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 315 Patienten in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Für die Nutzenbewertung relevant sind in dieser Fragestellung nur diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wt Tumor. Dies waren 213 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 218 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Studie CA209-069 wurden 95 Patienten in den Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 47 Patienten in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Die für die Nutzenbewertung in dieser Fragestellung relevante Teilpopulation sind diejenigen Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor. Dies waren 72 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 37 Patienten im Ipilimumab-Arm. Der pU legt Auswertungen der Patienten mit BRAF-V600-wt Tumor vor. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation adäquat ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den ersten 12 Wochen erhielten die Patienten beider Studien im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 1 mg/kg Körpergewicht Nivolumab i. v. alle 3 Wochen und zusätzlich 3 mg/kg Körpergewicht Ipilimumab alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Danach wurde Nivolumab mit 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung fortgesetzt.

Die Patienten im Ipilimumab-Arm beider Studien erhielten in den ersten 12 Wochen 3 mg/kg Körpergewicht i. v. Ipilimumab alle 3 Wochen für 4 Dosen. Zusätzlich wurde Placebo für Nivolumab verabreicht. Nach der ersten Studienphase wurde Placebo für Nivolumab alle 2 Wochen fortgesetzt bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung.

Die primären Endpunkte der Studie CA209-067 sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) und der primäre Endpunkt in der Studie CA209-069 ist die objektive Ansprechrates (ORR).

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie CA209-067 erfolgte die geplante Analyse des PFS zum Datenbankschluss 17.02.2015, nachdem alle Patienten mindestens 9 Monate beobachtet wurden. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens beruhen die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse auf diesem Datenschnitt. Für das Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zum Datenschnitt 10.11.2015 vor, nachdem alle Patienten mindestens 18 Monate beobachtet wurden. Für weitere Endpunkte liegen zu diesem Datenschnitt keine Daten vor.

Für die Studie CA209-069 erfolgte die geplante Analyse für die ORR mit Datenschnitt vom 04.09.2014, nachdem alle Patienten mindestens 6 Monate beobachtet wurden. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens beruhen die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse auf diesem Datenschnitt. Für das Gesamtüberleben liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30.01.2015 (Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten 12 Monate) und zum Datenschnitt 25.02.2016 (Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten 24 Monate) vor. Für weitere Endpunkte liegen zu diesen späteren Datenschnitten keine Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die beiden Studien CA209-067 und CA209-069 als niedrig eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird wegen potenziell informativer Zensierung und der nicht adäquaten Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3–4) und Abbruch wegen UE wird wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Für die Endpunkte Augenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Kolitis liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Das

Verzerrungspotenzial wird wegen der unterschiedlichen Anteile von Abbrechern und der unterschiedlichen Abbruchgründe als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab.

Bei diesem Endpunkt liegt zusätzlich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Fatigue**, **Schmerz**, **Dyspnoe**, **Schlaflosigkeit**, **Appetitminderung**, **Obstipation** und **Diarrhö** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **Übelkeit** und **Erbrechen** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30, liegen nur aus der Studie CA209-067 verwertbare Daten vor.

Für die Endpunkte **Rollenfunktion**, **emotionale Funktion** und **soziale Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Nivolumab + Ipilimumab.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab, somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** aus dem EORTC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Nivolumab + Ipilimumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab.

Schwere UE (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Für diesen Endpunkt liegt zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasierungsgrad zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für Patienten mit Metastasierungsgrad M0 / M1a / M1b zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils in den Studien CA209-067 und CA209-069 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Die Ergebnisse sind trotz bedeutsamer Heterogenität deutlich gleichgerichtet. Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden.

Augenerkrankungen

Für den Endpunkt Augenerkrankungen liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE [CTCAE Grad 3–4]) und Kolitis (Abbruch wegen UE) liegen nur aus der Studie CA209-069 Daten vor. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab.

Ergebnis Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab zur Behandlung von vorbehandelten Patienten liegen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt.

Fragestellung 2: Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Ipilimumab. Die negativen Effekte haben insbesondere in der Kategorie Nebenwirkungen ein erhebliches Gewicht. Darüber hinaus bleibt das wahre Ausmaß der Nebenwirkungen unklar, da der pU ausschließlich Daten zu den frühen Datenschnitten (9 Monate für die Studie CA209-067; 6 Monate für die Studie CA209-069) vorlegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben beruhen auf sehr viel späteren Datenschnitten (18 Monate für die Studie CA209-067; 24 Monate für die Studie CA209-069). Es ist nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse für die Nebenwirkungen zu den späteren Datenschnitten nicht im Dossier des pU vorliegen, denn die Ereignisse wurden weiter erhoben. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Männer und Frauen getrennt beschrieben.

Für Männer ergibt sich auf Seite der positiven Effekte ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Den positiven Effekten stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Allerdings zeigt sich für die gesamte Patientenpopulation ein höherer Schaden erheblichen Ausmaßes für SUE, dabei werden hohe Raten an SUE erreicht. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens von erheblich auf beträchtlich. Darüber hinaus wird die Aussagesicherheit wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Beleg auf einen Hinweis herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Männer mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Frauen zeigt sich auf Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie lediglich in einer Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber stehen Hinweise auf und Anhaltspunkte für negative Effekte in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Die negativen Effekte haben ein unterschiedliches Ausmaß (maximal erheblich) und gelten teilweise nur für einzelne Subgruppen. Insgesamt sind die negativen Effekte zwar nicht so groß, dass sie den Überlebensvorteil von Nivolumab + Ipilimumab gänzlich infrage stellen. Dennoch führen sie zu einer Herabstufung des möglichen Ausmaßes des Zusatznutzens von maximal erheblich auf maximal beträchtlich. Die Aussagesicherheit wird wegen der Unsicherheit durch die fehlenden Daten zu UE zu den Datenschnitten, die für die Effekte für das Gesamtüberleben herangezogen werden, von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) nicht vorbehandeltem BRAF-V600-wt Melanom ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch maximal beträchtlich sein kann.

Ergebnis Fragestellung 3: Vorbehandelte Patienten

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab bei vorbehandelten Patienten keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab.

Tabelle 3 Nivolumab + Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt	
2	nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Ipilimumab	Männer	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Frauen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (maximal beträchtlich)
3	vorbehandelte Patienten	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

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