



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a] vom 31. März 2009, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ [BAnz-Nr. XX (S. XX XXX)] vom T. Monat JJJJ, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ipilimumab wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Ipilimumab

Beschluss vom: 2. August 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] ¹ Ipilimumab/BSC vs. Placebo/BSC	Ereignisanteil, (Absolute Differenz (AD) ² , Absolute Risikoreduktion (ARR))	p-Wert
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR: 0,68 [0,55; 0,85]	Median 9,95 vs. 6,44 Monate AD = 3,51 Monate	< 0,001
Morbidität			
Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht.			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach 12 Wochen)			
EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede ³		

¹Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 werden die Arme als IPI/BSC bzw. als Placebo/BSC angesehen.

²Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Werte zuungunsten von Ipilimumab

³Nur einer von fünfzehn Subskalen statistisch signifikant (Obstipation zuungunsten von Ipilimumab, p = 0,043). Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials sind die Daten zur Lebensqualität in Bezug auf die Nutzenbewertung nur eingeschränkt bewertbar. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12- Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %.

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] ¹ Ipilimumab/BSC vs. Placebo/BSC	Ereignisanteil, (Absolute Differenz (AD) ² , Absolute Risikoreduktion (ARR))	p-Wert
Nebenwirkungen⁴			
UEs - Gesamtrate	RR 1,01 [0,98; 1,05]	98,2 % vs. 97,0 %	0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	RR 1,00 [0,83; 1,20]	52,3 % vs. 52,3 %	1,00
Schwerwiegende UEs	RR 1,05 [0,83; 1,33]	41,5 % vs. 39,4 %	0,678
Abbruch wegen UE	RR 2,29 [1,09; 6,59]	10,2 % vs. 3,8 % ARR = - 6,2	0,022
Immunvermittelte UEs, Anteil von Gesamtrate UEs			
immunvermittelte UEs Gesamtrate	RR: 1,85 [1,43; 2,40]	58,9 % vs. 31,8 % ARR = - 27,1 %	<0,001
immunvermittelte CTCAE-Grad ≥ 3	RR: 4,20 [1,56; 11,31]	12,7 % vs. 3,0 % ARR = - 9,7 %	0,004
immunvermittelte Schwerwiegende UEs	Peto-OR ⁵ : 3,57 [1,85; 6,89]	11,5 % vs. 0,8 % ARR = - 10,7 %	<0,001
Abbruch wegen immunvermittelten UE	Peto-OR: 3,12 [1,33; 7,32]	6,5 % vs. 0,8 % ARR = - 5,7 %	0,014

Verwendete Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, AD = Absolute Differenz; BSC: Best-Supportive-Care; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), CTCAE: National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus; EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 3.100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Retherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüberhinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da sie jedoch in der Studie MDX010-20 nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patientinnen und Patienten vor.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der

⁴ Gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC

⁵ Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von ≤ 1 % die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.

Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.07.2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Zudem sind die zu jeder Packung zusätzlich bereitgestellten Kommunikationsmaterialien entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung zu beachten. Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Yervoy® sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR (European Public Assessment Report).

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage - Antwort - Format verfasst und macht den Arzt mit der Wirkweise von Yervoy® bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab (Yervoy®) ¹	1 x alle 3 Wochen	4	1 Tag	4
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365

¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch/ Jahr
zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab (Yervoy®) ¹	50 mg, 200 mg je Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	1000 mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

¹für die Behandlung optimale Packungsgrößenkombination, Dosierung laut Fachinformation 3 mg/ kg, Angaben zum Verbrauch beziehen sich auf das laut Statistischem Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener von 75,6 kg, pro Infusion = 226,8 mg; rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2}
zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab (Yervoy®)	5266,06 € - 20893,73 €	4584,01 € - 18171,68 € (2,05 € ¹ ; 680,00 € ² , 2720,00 € ²)
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe 1. Juni 2012

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab (Yervoy®)	Bestimmung der Leberwerte ¹	4,65 €	18,60 €
	Bestimmung der Schilddrüsenwerte ²	10,40 €	41,60 €
BSC	keine		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	keine		

¹Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-Glutamyl-Transferase; alkalische Phosphatase (Gesamt-); Bilirubin; Albumin,

²Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung von freiem Trijodthyronin; freiem Thyroxin; Thyreoidea-stimulierendem Hormon

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient / Jahr
zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab (Yervoy®)	91.022,76 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	60,20 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. August 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.