

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 5. Juni 2014

Inhalt

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 14 |
| 4. Verfahrensablauf..... | 14 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ipilimumab wurde am 1. August 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Entsprechend der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) war der maßgebliche Zeitpunkt zur Vorlage des Dossiers der 1. Februar 2012. In seiner Sitzung am 2. August 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ipilimumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen. Am 31. Oktober 2013 hat Ipilimumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Dezember 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet (Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008), ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.“

[Aufhebung der Beschränkung auf Patientinnen/Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben]

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus den in Abschnitt 2.1 dargestellten Erwägungen hat der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Ipilimumab bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ist Dacarbazin

wie folgt gefasst:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist
 - für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin
 - für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgebrachten Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation:

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist

- für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin
- für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:

Zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sind Dabrafenib (BRAFV600-Mutation-positives Melanom), Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Vemurafenib (BRAFV600-Mutation-positives Melanom) zugelassen.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

Zu 3. Im Anwendungsgebiet Melanom liegen drei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Für Ipilimumab liegt für vorbehandelte Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care vor (Beschluss vom 2. August 2012; auf 5 Jahre befristet). Der Beschluss zu Ipilimumab bezieht sich auf bereits vorbehandelte Patienten; Ipilimumab kommt daher sowie auch aufgrund der Befristung des Beschlusses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für Vemurafenib zur Behandlung des BRAFV600-Mutation-positiven Melanoms wurde am 6. September 2012 ein auf ein Jahr befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst. Die erneute Bewertung von Vemurafenib ergab die Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014) ohne Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.

Für Dabrafenib zur Behandlung des BRAFV600-Mutation-positiven Melanoms ist ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib nicht belegt (Beschluss vom 3. April 2014). Da sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend erwiesen hat, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können, wurde der Beschluss auf dreieinhalb Jahre befristet. Dabrafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Des Weiteren liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Dieser Beschluss hat keine Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Melanom zu bestimmen.

In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.

Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des

Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Ipilimumab auch berücksichtigt werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.

Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom

(Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.

Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.

Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.

Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.

Vergleich gegenüber der modellierten Prognose

Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. gegenüber Dacarbazin, für das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.² entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Die vorliegenden Daten sind zum Nachweis des Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht geeignet.

Morbidität

Es liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Krankheitssymptomatik vor.

Lebensqualität

Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Dieser wurde auf der Ipilimumab-Seite nur in den Studien MDX010-20 und CA184-022 erhoben und den Ergebnissen für Dacarbazin (Studie CA184-024) gegenüber gestellt. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte, des sehr geringen Anteils der berücksichtigten Patienten und dem nicht adjustierten indirekten Vergleich liegen keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt „Lebensqualität“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.

² Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, 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. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

Nebenwirkungen

Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Nebenwirkungen“ zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Ipilimumab-Seite nur die Daten aus den prospektiven Studien heran, da retrospektiven Studien nicht nach den strengen Richtlinien von RCTs durchgeführt werden und daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Der Vergleich der Gesamtraten liegt nur als direkte Gegenüberstellung (nicht-adjustiert) vor und lässt daher keine vergleichenden Aussagen zu. Daneben liegen Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der Propensity-Score-Analysen vor. Für diese Auswertung gelten die unter „Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ entsprechend beschriebenen Einschränkungen.

Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib untersuchen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich über Dacarbazin als mittelbaren Brückenkomparator vorgelegt.

Auf der Vemurafenib-versus-Dacarbazin-Seite wurde die Vemurafenib-Zulassungsstudie (BRIM-3) herangezogen, eine randomisierte, offene, direkt vergleichende Studie von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Auf der Ipilimumab-versus-Dacarbazin-Seite wurden die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin, entsprechend der zum Nachweis des Zusatznutzens für Patientengruppe a) vorgelegten Evidenz, zugrunde gelegt.

Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnissicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert.

Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ipilimumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von dreieinhalb Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Ipilimumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 Verfo). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von dreieinhalb Jahren nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ipilimumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) als plausibel bewertete Spanne von ca. 500 bis 1 500 GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht-vorbehandeltem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugrunde.

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 54 % der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-negatives Melanom vorliegt³. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 270 bis 810 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 46 % der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positives Melanom vorliegt³. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 230 bis 690 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.

³ Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:suppl; abstr 8507.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy[®] (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Als Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wird von der EMA neben den im Risikomanagement-Plan (RMP) dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung gefordert sicherzustellen, dass alle Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie Yervoy[®] verschreiben, über die Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen, sowie über die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte verfügen. Die Anforderungen an diese Materialien werden von der EMA unter folgendem Link zur Verfügung gestellt (letzter Zugriff: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002213/WC500109301.pdf

- 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.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In den vorgelegten Studien wurden Patienten mit resezierbarem metastasiertem Melanom nicht untersucht. Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannte Patientengruppe ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, es liegen jedoch keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein Standardpatient (Gewichtung der Werte für Frauen und Männer jeweils mit Faktor 0,5) mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ipilimumab wird die entsprechend der Fachinformation für Yervoy[®] (Stand: Dezember 2013) empfohlene Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 226,8 mg für einen Standardpatienten), alle drei Wochen für vier Dosen (Induktionstherapie) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Dacarbazin wird die entsprechend der Fachinformation für Detimedac[®] (Stand: September 2010) und Dacarbazin Lipomed (Stand: April 2010) empfohlene Dosierung von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche (entsprechend 378 mg bzw. 472,5 mg) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen pro dreiwöchentlichem Zyklus, sowie die alternativ empfohlene Dosierung von 850 mg/m² Körperoberfläche (entsprechend 1606,5 mg) am ersten Tag pro dreiwöchentlichem Zyklus zugrunde gelegt. Wirtschaftlichstes Fertigarzneimittel für die Dosierung von 378 mg ist Detimedac 200 (2 Einheiten), für die Dosierung von 472,5 mg Detimedac 500 (1 Packung) und für die Dosierung von 1606,5 mg je eine Packung Detimedac 1000, Detimedac 500 und Detimedac 200.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Vemurafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Zelboraf[®] (Stand: Februar 2014) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 960 mg zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

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

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für den Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten einmalig auf ihren BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl für BRAF-V600-Mutation-positive als auch für BRAF-V600-Mutation-negative Tumoren, sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 11. Juni 2013, eingegangen am 14. Juni 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 31. Juli 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde am 4. November 2013 von der EMA über die Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 für die Zulassung von Ipilimumab unterrichtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 2. Dezember 2013 fristgerecht beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers für den Wirkstoff Ipilimumab für das neu zugelassene Anwendungsgebiet ist gemäß Kapitel 5 § 8 Satz 1 Nr. 2 VerfO der 2. Dezember 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Dezember 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ipilimumab beauftragt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib, insbesondere auch unter zusätzlicher gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom, beauftragt. Die Dossierbewertung des IQWiG (ohne Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib) wurde dem G-BA am 13. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die am 11. März 2014 nachbeauftragte Bewertung des IQWiG wurde als Addendum zum Auftrag A13-44 am 26. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und zusammen mit der zuvor veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG zur Stellungnahme gestellt. Die Stellungnahmeberechtigten wurden entsprechend informiert.

Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 29. April 2014 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Mai 2014 mit der Bewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten ergänzenden Daten und Auswertungen zum Nachweis des Zusatznutzens beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Mai 2014 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-----------------|--|
| AG § 35a | 16. Juli 2013 | Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Juli 2013 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Januar 2014 | Feststellung der formalen Vollständigkeit |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. März 2014 | Nachbeauftragung des IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorgelegten Nachweise gegenüber Vemurafenib |
| AG § 35a | 15. April 2014 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. April 2014 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 6. Mai 2014 | Beratung über die Dossierbewertungen des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, sowie Nachbeauftragung des IQWiG (Bewertung der mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen) |
| AG § 35a | 20. Mai 2014 | Beratung über die Bewertungen des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Mai 2014 | Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 5. Juni 2014 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken