

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.01.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab.....	9
Abbildung 1-2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben, MDX010-20 (ITT Population)	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BORR	Rate des besten Gesamtansprechens (<i>Best Overall Response Rate</i>)
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , i.S.v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
CD	Oberflächenmerkmale von Zellen (<i>Cluster of Differentiation</i>): membrangebundene Glykoproteine mit verschiedenen Funktionen
CTCAE	geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA	zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen (<i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i>)
DCR	Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> : Fragebogen zur Messung der HRQoL
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
gp100	Glykoprotein 100: Peptid, das einen Impfstoff aus einem Glykoprotein-Antigen darstellt und die Antigenmenge erhöht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>)
IPI	Ipilimumab
irTAUE	Immunvermittelte (<i>immune-related</i>) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse
ITT-Population	Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden (<i>Intention To Treat</i>)
KI	Konfidenzintervall
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PI	Placebo
RCT	randomisierte klinische Studie (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
RMP	Risikominimierungsplan (<i>Risk-Management-Plan</i>)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TASUE	therapieassoziiertes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAUE	therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschten Ereignisse
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (*Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3*) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80363 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D-80363 München
Telefon:	+49 89 12142 - 186
Fax:	+49 89 12142 - 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer @bms.com
Unterschrift:	i.V. 

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in [Tabelle 1-4](#) den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ipilimumab
Markenname:	YERVOY®
ATC-Code:	L01XC11

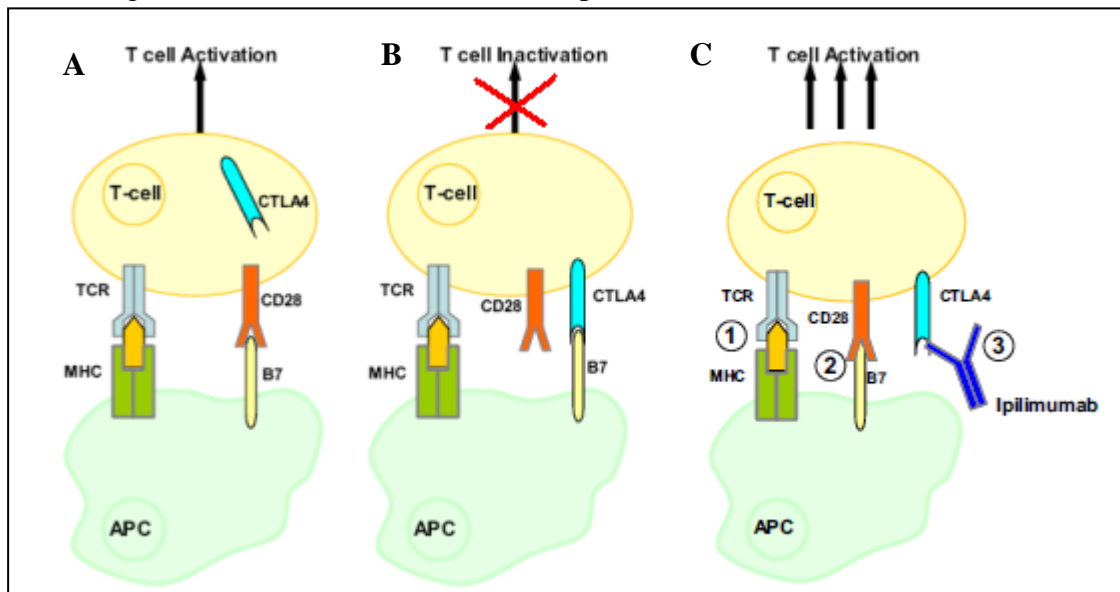
Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Immunantwort des Körpers und damit den natürlichen Prozess der Eliminierung von Krebszellen stärkt.

Der Wirkungsmechanismus von Ipilimumab ist indirekt und erfolgt über die spezifische, zelluläre Immunabwehr (insbesondere zytotoxische T-Zellen). Ipilimumab blockiert das inhibitorische Signal des CTLA-4, wodurch eine verstärkte T-Zell-Aktivierung, -Proliferation und -Infiltration in Tumore und damit der Tumorzelltod erreicht werden kann (s. [Abbildung 1-1](#)).

Ein messbares Tumoransprechen auf Ipilimumab kann daher, auch gegenüber Zytostatika, deutlich verzögert eintreten, aber langfristig sein. Ipilimumab hat als erste Substanz ein erhebliches, signifikant verlängertes Gesamtüberleben für erwachsene Patienten mit vorbehandelten, fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen gezeigt.

Abbildung 1-1: Der Wirkmechanismus von Ipilimumab



Sequenz A zeigt die T-Zell-Aktivierung: Erkennen eines von der APC präsentierten Tumorantigen (gelb) über den T-Zellerezeptor und Kostimulation durch Interaktion von CD28 und B7.

Sequenz B zeigt die natürliche Regulation der Immunreaktion: CTLA-4 verdrängt das CD28-Molekül aus der Bindung zu B7 und inaktiviert so die T-Zelle.

Sequenz C zeigt den Wirkmechanismus von Ipilimumab: Ipilimumab bindet an CTLA-4, so dass CTLA-4 nicht mit B7 interagieren kann. Die T-Zell-Aktivität bleibt dauerhaft "angeschaltet".

Quelle und weitere Details: s. Modul 2.1.2

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-5* die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.	13.07.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-6* die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-7* die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Best Supportive Care (BSC) im Sinne der Therapie „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Wirkstoff Ipilimumab ist die erste zugelassene Substanz zur Behandlung fortgeschrittener (nicht resezierbarer oder metastasierter) Melanome bei vorbehandelten Erwachsenen, die eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat. Patienten konnten bislang entweder rein supportiv oder zusätzlich mit für diese Indikation nicht zugelassenen Substanzen in individuellen Heilversuchen oder klinischen Studien bzw. in klinischen Studien mit experimentellen Substanzen behandelt werden.

Für das Anwendungsgebiet von Ipilimumab erfüllt somit kein Arzneimittel und keine Therapie die Kriterien des §6 5. Kap. Verfo-GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, gegenüber der der Zusatznutzen einer neuen Substanz i.S. des §35a SGB V zu belegen ist (so auch die ausdrückliche Einschätzung der Geschäftsstelle des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet benennt die Geschäftsstelle des G-BA daher *Best Supportive Care* (BSC) i.S. der Therapie „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Eine Konkretisierung der unter BSC möglichen Vielzahl an therapeutischen, nicht anti-neoplastischen Maßnahmen erfolgte nicht.

Bristol-Myers Squibb (B-MS) folgt dieser Festlegung für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzens von Ipilimumab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung wird die Studie MDX010-20 der Evidenzstufe Ib herangezogen.

Patienten wurden im Verhältnis von 3:1:1 randomisiert (403, 137 und 136) und mit Ipilimumab 3 mg/kg in Kombination mit gp100 (IPI+gp100+BSC), mit Ipilimumab und gp100-Placebo (IPI+Pl+BSC) oder mit Ipilimumab-Placebo und gp100 (Pl+gp100+BSC) behandelt.

Der Pl+gp100+BSC-Studienarm ist eine zulässige Näherung eines Studienarms mit BSC, da positive oder negative gp100-Effekte bewertet und die geringen Effekte des experimentellen gp100, das in der Studie zusätzlich eingesetzt wurde, auf BSC vernachlässigt werden können.

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

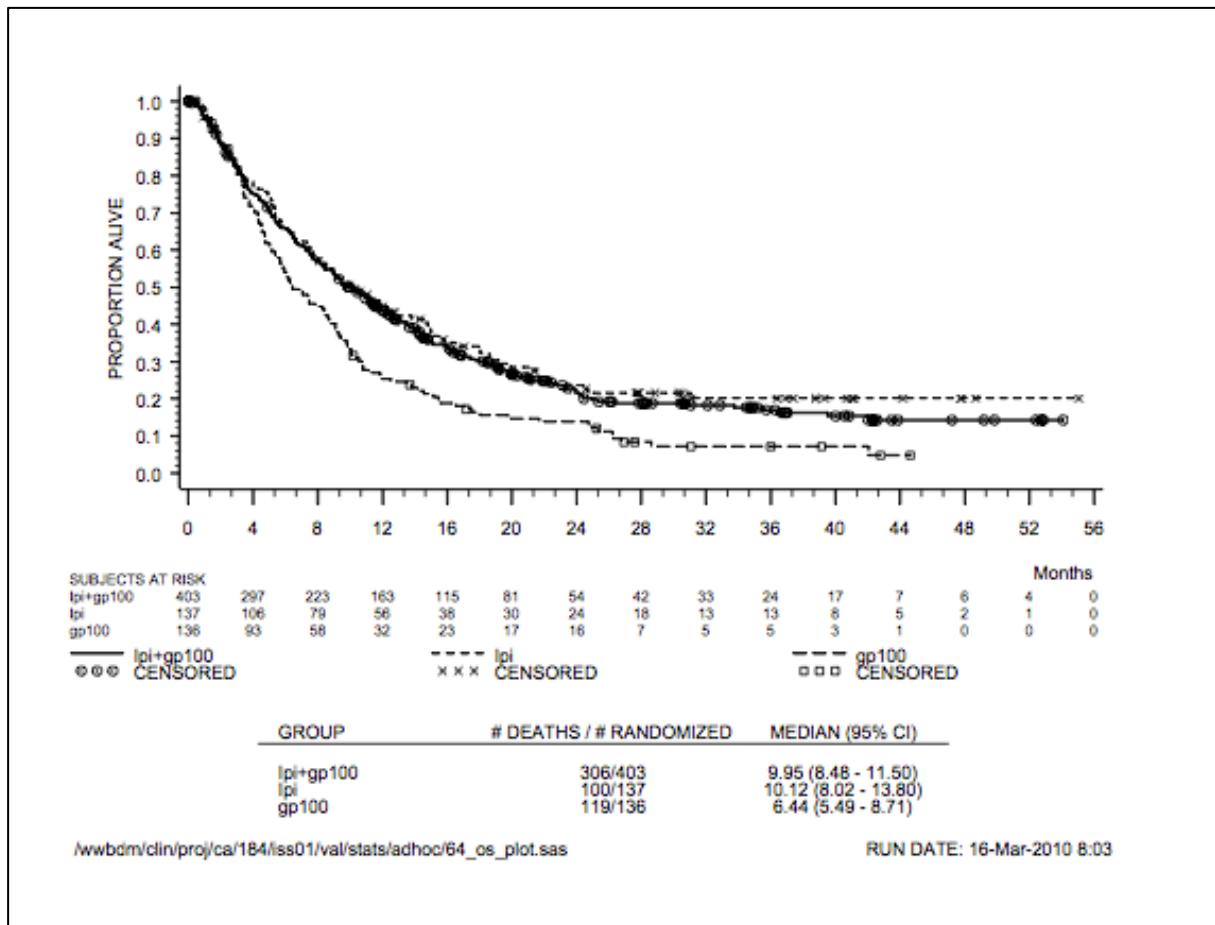
Das mediane Gesamtüberleben betrug im IPI+Pl+BSC-Arm 10,12 Monate (95% KI: 8,02; 13,80) und im Pl+gp100+BSC-Arm 6,44 Monate (5,49; 8,71). Es ergibt sich damit ein Unterschied von 3,68 Monaten. Die Hazard Ratio von 0,66 ($p=0,0026$) indiziert eine Risiko Reduktion von 34 % für das Gesamtüberleben zugunsten des IPI+Pl+BSC-Arms. Bezüglich des medianen Gesamtüberlebens ergaben Sensitivitätsanalysen konsistente Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven (s. [Abbildung 1-2](#)) sind über die ersten vier Monate ähnlich. Danach trennen sich die Kurven und bleiben für die Beobachtungsdauer getrennt mit einem Plateau für die Studienarme mit Ipilimumab.

Der Vergleich der Überlebensraten verdeutlicht langfristige Effekte von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben eindeutig: Die geschätzten 1- und 2-Jahresüberlebensraten waren im IPI+Pl+BSC-Arm mit 45,6 % und 23,5 % höher als in der Pl+gp100+BSC-Arm mit 25,3 % und 13,7 %. Die Risikodifferenz zeigen für das Ein- ($0,21$, $p=0,0002$) und Zwei-Jahresüberleben ($0,09$, $p=0,04$) statistisch signifikante Unterschiede, was durch das Relative Risiko von 1,84 respektive 1,67 und die Konfidenzintervalle bestätigt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1-2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben, MDX010-20 (ITT Population)



Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhoben. Die Veränderung in den Gesundheitszuständen bewegt sich für alle Arme in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“. Die Daten weisen darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Therapie mit Ipilimumab ebenso wie unter BSC insgesamt nur geringfügig abnimmt.

Patientenrelevanter Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)

Der Ipi+PI+BSC-Arm und der PI+gp100+BSC-Arm zeigen eine vergleichbare Raten an Patienten mit therapieassoziierten (TA) unerwünschten Ereignissen (UE) (80,9% vs. 78,8%). UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 traten Ipi+PI+BSC-Arm bei signifikant mehr Patienten auf (26,0% vs. 12,1%), ebenso wie ein Studienabbruch infolge eines UE (13,0% vs. 3,8%) und immunvermittelte TAUE (61,8% vs. 32,1%), auch in der Ausprägung schwerwiegend (13,7% vs. 0,8%). Diese Häufigkeit kann den signifikanten Unterschied im Auftreten von TAUE mit einem Schweregrad ≥ 3 erklären.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in *Tabelle 1-8* für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Ja, es wird die Anerkennung des Belegs eines erheblichen Zusatznutzens beansprucht
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die zur Bewertung eingeschlossene Studie MDX010-20 ist eine randomisierte klinische Studie (RCT) vom Evidenzgrad Ib (i.S.d. § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2 5. Kap. Verfo-GBA) und hoher Ergebnissicherheit, da die methodischen Anforderungen an eine pivotale Studie erfüllt sind, die das IQWiG für eine Nutzenbewertung bei Vorlage nur einer Studie fordert.

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität: Gemäß §5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 5. Kap. Verfo-GBA belegt die MDX010-20 für Ipilimumab im Endpunkt Mortalität eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und die Verbesserung der Überlebensraten. Die sekundären Wirksamkeitseindpunkte, die das Ansprechen des Tumors auf Ipilimumab untersuchen, bestätigen die Konsistenz für das signifikant verbesserte Gesamtüberleben gegenüber BSC.

➔ Ein erheblicher Zusatznutzen für Ipilimumab für die Mortalität (Gesamtüberleben) ist belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevanter Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen; unter beiden Interventionen nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität geringfügig ab.

- Ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann nicht belegt werden (Wahrscheinlichkeit: Hinweis aufgrund des geringen Rücklaufs).

Patientenrelevanter Endpunkt Morbidität (Verträglichkeit): Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass sich trotz des häufigeren Auftretens irTAUE die Lebensqualität nicht erheblich änderte. Zudem ist das Verträglichkeitsprofil von Substanzen, die in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden könnten, sowie die Patientenpräferenz hinsichtlich der Therapieerfolg-Toxizitäts-Abwägung zu berücksichtigen.

- Es ist kein Zusatznutzen von Ipilimumab für die Verträglichkeit belegt.
- Das Verträglichkeitsprofil zeigt die erwartbaren irTAUE, die auf den Wirkmechanismus (T-Zellaktivierung durch CTLA-4-Inhibition) zurückgehen und gegenüber dem nicht anti-neoplastischen BSC signifikant häufiger sind.
- Signifikante Vorteile von BSC hinsichtlich der therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit) sind zu erwarten, da BSC per definitionem nicht auf den Tumor wirkt. irTAUE können den Nutzen von Ipilimumab aber nicht infrage stellen, da für einen patientenrelevanten und zweckmäßigen Vergleich der Verträglichkeit Substanzen herangezogen werden sollten, die im Anwendungsgebiet das gleiche Therapieziel, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens, haben.

In der Fachinformation von YERVOY® sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von irTAUE festgelegt, mit den irTAUE meist effektiv behandelt werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ipilimumab

Patientenrelevanter Endpunkt	Zusammenfassende Bewertung		
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit	Begründung
Gesamtüberleben			
Medianes Gesamtüberleben	erheblich	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie. - Niedriges Verzerrungspotential - Nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens
Überlebensraten	erheblich	Beleg	Gesamtüberleben durch die erhebliche Verlängerung der medianen Überlebensdauer bzw. die erhebliche Verbesserung der 1- und 2-Jahresüberlebensraten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Hinweis	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie. - Hohes Verzerrungspotential, da nur Daten von <65% der Patienten zur 12-Wochen-Visite vorliegen. - Die Verschlechterung in den Gesundheitszuständen bewegen sich für alle Gruppen in den Kategorien „kein Unterschied“, „wenig“ bis „moderat“.
Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)			
UE CTCAE Grad ≥ 3	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie.
SUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Niedriges Verzerrungspotential - Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Raten an Patienten mit UE bzw. SUE gefunden
UE, die zum Studienabbruch geführt haben	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Die Studie entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie. - Niedriges Verzerrungspotential
TAUE CTCAE Grad ≥ 3 irTAUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Raten an Patienten mit TAUE gefunden. - Signifikante höhere Unterschiede wurden in den Raten an Patienten mit TAUE Grad ≥ 3 , irTAUE, TASUE und irTASUE, sowie in den UE, die zum Studienabbruch geführt haben, gefunden.
TASUE irTASUE	Kein Zusatznutzen	Beleg	- irTA(S)UE werden auf den Wirkmechanismus von Ipilimumab zurückgeführt.

Zusammenschau: Die Ergebnisse der Bewertung zeigen in der Zusammenschau einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im Anwendungsgebiet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Von einem malignen Melanom sind Patienten im mittleren Alter betroffen, d. h. 60 % der Patienten sind jünger als 65 Jahre. In Deutschland verstarben 2008 nach Angaben des Robert Koch-Instituts 1.135 Frauen und 1.365 Männer an einem malignen Melanom; die Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes meldete für das Jahr 2010 2.711 Todesfälle.

Risikofaktoren für das Auftreten eines Melanoms sind einerseits genetische Faktoren, andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp, Pigmentflecken oder Vorläufer von Melanomen, sowie Umweltfaktoren wie intensive UV-Strahlung.

Die Patientengruppe, für die die Behandlung mit Ipilimumab gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), lässt sich durch die Stadien der international anerkannten AJCC-Klassifikation nicht eindeutig abgrenzen. Die Beschreibung des Anwendungsgebiets mit „fortgeschrittenes Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert)“ beinhaltet sowohl eine therapeutische Komponente (nicht resezierbar) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (metastasiert), während die AJCC-Klassifikation ausschließlich das TNM-Schema berücksichtigt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für das fortgeschrittene (nicht resezierbare oder metastasierte) Melanom lagen bislang keine zugelassene Therapieoptionen vor, die das Gesamtüberleben für diese Zielpopulation signifikant verbessern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der für Ipilimumab bestehende therapeutische Bedarf spiegelt sich sehr deutlich in den Leitlinien wieder, die wegen nicht vorhandener wirksamer therapeutischer Optionen gezwungen sind, einen Einbezug der Patienten in klinische Studien zu empfehlen.

Diese Situation spiegelt sich auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA mit Best Supportive Care (BSC) i.S.v. einer Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, wieder.

Ipilimumab führt in der Zielpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der 1- und 2-Jahres-Überlebensraten. Andere Substanzen oder Substanzkombinationen haben bei fortgeschrittenen Melanomen, unabhängig von der Behandlungshistorie, keinen signifikanten Effekt auf das Überleben gezeigt. Deshalb kann Ipilimumab für sich eine Alleinstellung bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Mortalität (Gesamtüberleben) beanspruchen.

*Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-10** die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	1.936 (Spanne 1.513 - 2.335)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in **Tabelle 1-11** für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Die Patientengruppe (GKV), für die ein erheblicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Immuntherapie mit Ipilimumab infrage kommt, da nach Stand der medizinischen Erkenntnis derzeit keine weitere Differenzierung vor Behandlungsbeginn, etwa durch Biomarker, erfolgen kann. Subgruppenanalysen könnten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ferner nicht zeigen, dass Patientengruppen differenzierbar sind, für die der Zusatznutzen ein unterschiedliches Ausmaß hat.

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Erheblich	1.936 (Spanne 1.513 - 2.335)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in [Tabelle 1-12](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	95.938,29	185.736.529,44

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in [Tabelle 1-13](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-12](#).

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
185.736.529,44

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in [Tabelle 1-14](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	95.938,29	185.736.529,44

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-14](#).

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
185.736.529,44

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Best supportive care (BSC)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	4.725,36	914.8296,96

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

So muss die Behandlung mit Ipilimumab (YERVOY[®]) von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Ipilimumab (YERVOY[®]) auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. Es sind spezifische Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen in der Fachinformation empfohlen, ebenso wie Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen. Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY[®] müssen sowohl die Leberwerte mittels LFT als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

Für Kinder- und Jugendliche, Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät, Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen zusammen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von YERVOY® sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR. B-MS erfüllt die Anforderungen der zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung durch zusätzliche Kommunikationsmaterialien, die Ärzten, bei denen eine Verschreibung von YERVOY® infrage kommt, zu Verfügung stehen:

- 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.

Das Format und der Inhalt des von Bristol-Myers Squibb erstellten Materials wurden vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt.