

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

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

*Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die
bereits zuvor eine Therapie erhalten haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	63
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	88
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms	14
Tabelle 3-2: Jährliche Neuerkrankungen (roh) pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppen im Jahr 2006	19
Tabelle 3-3: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (alle Stadien) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004 ¹	20
Tabelle 3-4: Jährliche Sterberate (roh) pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppen im Jahr 2008	21
Tabelle 3-5: Klinisches Stadium bei Erstdiagnose der malignen Melanome.....	22
Tabelle 3-6: Geschätzte absolute Anzahl an Inzidenz, Mortalität und Prävalenz pro Jahr, sowie der Prävalenz in Deutschland für die Jahre 2011-2016	25
Tabelle 3-7: Jährliche Neuerkrankungsrate und Sterberate (roh) für die Jahre 2001-2006 sowie 2003-2008 pro 100.000 Einwohner	25
Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung in 1.000 für die Jahre 2011-2016	26
Tabelle 3-9: Beispielberechnung für Option 2: Jährliche Neuerkrankungsrate (roh), Ableitung der Relation der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) und Berechnung des Mittelwerts für Männer	27
Tabelle 3-10: Beispielberechnung für Option 2: Vorausberechnung der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh), Berechnung der absoluten Neuerkrankungen (Männer) pro Jahr	27
Tabelle 3-11: Ergebnisse der Vorausberechnung der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) und jährlichen Sterberate (roh) für die Jahre 2011-2016 pro 100.000 Einwohner	28
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation 2011.....	29
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-19: Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) der Induktionstherapie mit Ipilimumab bei Abrechnung als Fertigarzneimittel	44
Tabelle 3-20: Aufschlüsselung reale Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) der Induktionstherapie mit Ipilimumab bei Abrechnung als parenterale Zubereitung	45

Tabelle 3-21: Ko-Medikation in der Zulassungsstudie MDX010-20, die bei mindestens 10 % der Patienten berichtet wurde (Anteil in % der Patienten)	46
Tabelle 3-22: Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC je Patient	47
Tabelle 3-23: Weitere Maßnahmen unter BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet	48
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-26: Abschätzung der durchschnittlichen Kosten je Patient zur Behandlung der möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen des Induktionsregimes mit Ipilimumab	52
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	53
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	54
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab und BSC unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (Abrechnung als Fertigarzneimittel)	58
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (Abrechnung als parenterale Zubereitung)	59
Tabelle 3-31: Angaben zum dauerhaften Absetzen von YERVOY® gemäß Fachinformation	65
Tabelle 3-32: Angaben zum Auslassen einer Dosis YERVOY® gemäß Fachinformation	66
Tabelle 3-33: Studienprogramm gemäß Pharmakovigilanz-Plan	74
Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans, gemäß EPAR	77

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneimittelverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
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
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CARES	<i>Corporate Adverse Event Reporting and Evaluation System</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medical Products for Human Use</i>)
CR	vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CYP	Cytochrom P
DDD	definierte Tagesdosis (<i>Defined Daily Dose</i>)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECO	European Cancer Observatory
Ed.	Herausgeber (<i>Editor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
fT ₃	Freies Trijodthyronin
fT ₄	Freies Thyroxin
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe, deutsche Fassung (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification</i>)
IgG	Immunglobulin G
irTAUE	immunvermittelte (<i>immune-related</i>) therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse
i. S.	im Sinne
i. S. v.	im Sinne von

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
i.v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
LFT	Leberfunktionstest
m	Meter
mg	Milligramm
Mio.	Million
MwSt.	Mehrwertsteuer
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)
PIP	Pädiatrische Prüfkonzepte (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PR	Partielles Ansprechen, Teilremission (<i>Partial Response</i>)
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PV	Pharmakovigilanz
resp.	Respektive
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikominimierungsplan (<i>Risk Management Plan</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>), deutsche Fachinformation
Stat. BA	Statistisches Bundesamt
s.	siehe
s.u.	siehe unten
Tab	Tabelle
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren: <u>T</u> umor, <u>N</u> odus, <u>M</u> etastase
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Abkürzung	Bedeutung
TZM	Tumorzentrum München
UV	Ultraviolettstrahlung
VerfO-GBA	Verfahrensordnung (i. S. der 5. Kapitels) des Gemeinsamen Bundesausschusses
VO	Verordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die 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. mit experimentellen Substanzen in klinischen Studien behandelt werden.

Für das Anwendungsgebiet von Ipilimumab erfüllt somit kein Arzneimittel und keine Therapie die Kriterien des §6 5. Kap. VerFO 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, s. Abschnitt 3.1.2).

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“ (1). Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl an therapeutischen Maßnahmen erfolgt nicht.

Bristol-Myers Squibb (B-MS) folgt der Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Nutzen und Zusatznutzen (1).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Beratungsanforderung 2011-B-006 hat am 21. April 2011 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (1).

Die Geschäftsstelle des G-BA hat erläutert, dass für Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, die zuvor eine Therapie erhalten haben, „kein Arzneimittel oder keine Therapie nach den Kriterien der Verfahrensordnung als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verfügung stünde“ (1).

Die Geschäftsstelle des G-BA hat daher *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab im Anwendungsgebiet bestimmt. Dabei definiert der G-BA BSC als diejenige Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (1).

BSC ist kein in den deutschen und europäischen Leitlinien einheitlich oder geläufig verwendeter Begriff. Die supportive, nicht anti-neoplastische Therapie ist ein grundsätzlicher Bestandteil des therapeutischen Vorgehens in allen Stadien der Krebstherapie und hat als primäre Therapieziele die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, die Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie, sowie von physischen und psychischen Problemen sowie eine Unterstützung bei der Vermeidung und Lösung sozialer Probleme (s. auch Modul 3.2.2). Die Therapieziele von BSC gemäß der Definition des G-BA entsprechen damit Therapiezielen supportiver Therapien im Anwendungsgebiet.

Supportive Therapien sind vielfältig und sowohl interindividuell wie intraindividuell im Krankheitsverlauf verschieden (s. auch Modul 3.2.2). So hat auch der G-BA außer dem Therapieziel keine weitere Konkretisierung vorgenommen. Unter BSC wird im Weiteren jedwede supportive, nicht anti-neoplastische Therapie verstanden, die vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen bekommen.

Für die laut Verfahrensordnung des G-BA (VerfO-GBA) geforderte Darstellung der Jahrestherapiekosten von BSC wird in Modul 3.2.2 eine detaillierte Kalkulation vorgelegt. Dabei ist bei der Bezeichnung „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu berücksichtigen, dass BSC ebenso ein fester therapeutischer Bestandteil bei einer Behandlung mit Ipilimumab ist.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da ein Beratungsgespräch stattgefunden hat, eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde und B-MS keine andere zweckmäßig Vergleichstherapie gewählt hat.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus dem Protokoll zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA vom 21.04.2011 entnommen (1).

Für die Informationsbeschaffung der Diskussion der supportiven Therapien und BSC s. Module 3.2.5 und 3.3.7.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-006. 16-5-2011.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ursachen der Entstehung eines malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Die ICD-10-GM Kodierung ist: C43 Bösartiges Melanom der Haut (1).

Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sind einerseits genetische Faktoren (5 - 10 % der malignen Melanome treten in vorbelasteten Familien auf), andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp sowie atypische Pigmentflecken (Nävi) oder Nävi in großer Anzahl. Intensive Ultraviolett (UV)-Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms (2).

Der Tumor entwickelt sich primär überwiegend an der Haut (3), selten am Auge (4), an den Hirnhäuten und Schleimhäuten (5). Das maligne Melanom ist als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten (6): Es ist im frühen Erkrankungsstadium symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von locoregionären Metastasen und Fernmetastasen.

Durch regelmäßiges Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist, sodass Morbidität und Mortalität aufgrund guter Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien reduziert werden kann ((7); (8)).

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung ((9); (10); (11)), die in die Stadieneinteilung (TNM) von malignen Tumoren Eingang gefunden haben. Die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) gibt [Tabelle 3-1](#) wieder (dargestellt ist abweichend von den nicht-aktualisierten Leitlinien die aktuellste Version von 2009 nach (11)).

Tabelle 3-1: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In situ Tumore	keine	Keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	Keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate ≥ 1/mm ²	keine	keine
	1,01-2,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIA	1,01-2,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	2,01-4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIB	2,01-4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
	> 4,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	Keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikrometastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	keine aber Satelliten- und/ oder In-Transit- Metastasen	keine
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 Makrometastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder In-Transit- Metastasen mit Lymphknotenbefall	keine
IV			Fernmetastasen

Quelle: entnommen aus (12) als deutsche Übersetzung der aktuellen AJCC-Klassifikation von 2009 (11).

Stadium III wird in Abhängigkeit eines Vorliegens von Ulzerationen sowie des Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung in die Stadien IIIA-IIIC unterteilt (s. [Tabelle 3-1](#)). Ulzerierte Melanome zeichnen sich durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus (9).

Stadium IV ist durch die Fernmetastasierung des Tumors gekennzeichnet. Bei Vorliegen von Fernmetastasen hält das AJCC wegen der schlechten Prognose eine weitere Unterteilung für nicht sinnvoll und allenfalls als Stratifizierungskriterium für klinische Studien angebracht. Das Vorhandensein bzw. die Lokalisation der Metastasierung ist durch die sogenannten M-Stadien klassifiziert. M bezeichnet dabei das Vorhandensein bzw. M0 das Fehlen von Fernmetastasen. Liegen Fernmetastasen vor, so werden sie nach ihrer Lokalisation mit M1a für Haut, subkutan oder Lymphknoten, M1b für Lunge und M1c für alle anderen Organmetastasen bezeichnet.

Bei Patienten mit metastasierenden malignen Melanomen sind die häufigsten Symptome Erschöpfung und Müdigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Völlegefühl, Atemnot, Gewichts-

abnahme, ulzerierende Hautmetastasen mit Geruchsentwicklung, Husten, Angst und Depression (13). Zudem können krankheitsbedingt Knochenmarkinsuffizienz und Anämie auftreten (13). Etwa ein Drittel der Patienten zeigt eine klinisch signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität, die am stärksten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und unmittelbar nach der Therapie ist (14).

Prognosefaktoren des malignen Melanoms (Patientencharakteristika)

Die Stadieneinteilung nach Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung spiegelt die wichtigsten prognostischen Faktoren wider ((9); (11)): Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet (11). Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt von Stadium IA bis Stadium IIC von 93 % auf 39 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen 78 %, 59 % und 40 %. Hinsichtlich der 1-Jahresüberlebensrate haben Patienten im Stadium M1a die beste Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen (11).

Das Auftreten von Rezidiven nach objektiver Tumorfreiheit in den Stadien I, II und III wurde in der Datenbank des Deutschen Zentralregisters Melanoms analysiert, die über 80.000 Patienten umfasst, für 33.384 Patienten liegen Daten mindestens einer Nachbeobachtung vor (15). Es ergaben sich Rezidivraten von 7,1 %, 32,8 % bzw. 51 % für diese Stadien. 30,4 % der Rezidivtumoren traten locoregionär, 39,5 % in regionalen Lymphknoten und 23 % als Fernmetastasen auf. Zweitmelanome, per definitionem histologisch unterschiedlich zum Ersttumor und somit nicht als Metastasen zu betrachten, wurden bei 2,3 % der Gesamtpatienten festgestellt.

Weitere Prognosefaktoren sind Geschlecht und Alter: Frauen weisen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt. Jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten (9).

Ferner hat sich auch der Lactatdehydrogenase (LDH)-Spiegel – bei dessen Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c erfolgt (11) – als Prognosefaktor erwiesen. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betragen im gesamten Stadium IV bei normalem LDH-Spiegel 65 % und 40 % Prozent, bei erhöhtem LDH-Spiegel 32 % und 18 % (11).

Charakterisierung der Zielpopulation

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert (16).

Im Vergleich zu vielen anderen Tumoren tritt das Melanom häufig im mittleren Lebensalter auf: Eine Untersuchung im süddeutschen Raum ergab ein medianes Erkrankungsalter von 57,3 Jahren für Männer und 54,0 Jahren für Frauen (17). Für Personen unter 14 Jahre sind in der Datenbank des Robert Koch-Institutes (RKI) für das Jahr 2006 keine Neuerkrankungen dokumentiert; für die Altersgruppe 15-34 Jahre ist die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen mit 11,0 für Männer mit 3,9 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2006 angegeben. Die

Inzidenz im Nicht-Erwachsenenalter ist somit als sehr gering einzustufen ((18), s. auch Modul 3.2.3).

Die Patientengruppe, für die die Behandlung mit Ipilimumab gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), lässt sich durch die Stadien der AJCC-Klassifikation nicht eindeutig beschreiben. 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. Für die epidemiologische Diskussion wird im Folgenden das fortgeschrittene Melanom mit den Stadien IIIc und IV näherungsweise umschrieben, da nicht resezierbare Metastasen am wahrscheinlichsten im Stadium IIIc auftreten, das zudem die schlechteste Prognose der Stadien III hat.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das fortgeschrittene (nicht resezierbare oder metastasierte) Melanom konnte bisher für keine therapeutische Option eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden (s. Übersicht bei (19)).

Der für Ipilimumab bestehende therapeutische Bedarf spiegelt sich sehr deutlich in den Leitlinien wider, 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.

Leitlinien unterscheiden bzw. konkretisieren bei Therapieoptionen zudem nicht zwischen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben und solchen, die zuvor nicht systemisch anti-neoplastisch behandelt wurden ((20); (21)). Eine Aktualisierung der Leitlinien ist in Kürze zu erwarten, voraussichtlich noch in 2012 (47).

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) und vorbehandelten malignen Melanoms

Die supportive, nicht anti-neoplastische Therapie ist ein grundsätzlicher Bestandteil des therapeutischen Vorgehens in allen Stadien der Krebstherapie und hat als primäre Therapieziele die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, die Prävention und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Krebstherapie,

sowie von physischen und psychischen Problemen sowie eine Unterstützung bei der Vermeidung und Lösung sozialer Probleme (13).

Eine beeinträchtigende Tumormasse kann in allen Stadien ein palliatives chirurgisches oder radiotherapeutisches Vorgehen erfordern (22).

Mittel der ersten Wahl sind bei resezierbaren Läsionen, insbesondere bei solitären Hirn- und Lungenmetastasen sowie bei locoregionären Haut- und Lymphknotenmetastasen, operative Verfahren ((20); (21); (23); (24)).

Die Strahlentherapie wird bei Patienten, für die eine chirurgische Therapie nicht möglich ist, sowie bei schmerzhaften Knochenmetastasen oder multiplen Hirnmetastasen aus palliativen Erwägungen eingesetzt ((20); (21); (23); (24)).

Für nicht-resezierbare Metastasen sollen unter Berücksichtigung der Toxizität gemäß deutscher und europäischer Leitlinien systemische anti-neoplastische Therapieoptionen (Chemo- und Immunchemotherapien) erwogen werden ((20); (21); (23); (24)). Dies sind in der Monotherapie Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin, Vindesin, Interferon alfa (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2). Als Polychemo- und Chemoimmuntherapien werden Treosulfan/Gemcitabin (sogen. GemTreo-Schema) und Carboplatin/Paclitaxel (sogen. CarboTax-Schema) ((20); (21); (23); (24)), Dacarbazin/Vindesin/Cisplatin (sogen. DVP-Schema), Carmustin/Vincristin/ Lomustin/Dacarbazin (sogen. BOLD-Schema) und Carmustin/Hydroxyurea/Dacarbazin (sogen. BHD-Schema) ((20); (21); (23)), Dacarbazin/Carmustin/Cisplatin/Tamoxifen (sogen. DBCT-Schema), DTIC(oder Temozolomide)/Interferon-alfa und Vindesin/Interferon-alfa (20) sowie Cisplatin/Dacarbazin genannt (24).

Zu den Polychemotherapien und Chemoimmuntherapien wird ausgeführt, dass sie zwar zu einer Erhöhung der objektiven Ansprechraten (BORR, CR, PR) bzw. der progressionsfreien Überlebens (PFS) führen, jedoch ebenso wie Dacarbazin keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeiten bewirken. Vor dem Hintergrund des primär palliativen Charakters sei deshalb die erhöhte Toxizität dieser Therapien zu bedenken und die therapeutischen Bemühungen unter dem Aspekt der Lebensqualität kritisch abzuwägen ((20); (21); (23); (24)). Einzig in Deutschland im Indikationsgebiet zugelassen sind Dacarbazin und Lomustin (s. Modul 2.1.2).

Aufgrund des in der Regel fehlenden Wirksamkeitsnachweis der (Poly-) Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sollten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (insbesondere Stadium IV) einer experimentellen Therapie im Rahmen klinischer Studien zugeführt werden ((20); (21); (23); (24)).

Ipilimumab deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Ipilimumab führt in der Zielpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens und zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der 1- und 2-Jahres-Überlebensraten (s. Modul 4.3.1.3.1). 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 Bewertungskriteriums Mortalität beanspruchen: Ipilimumab ist im Anwendungsgebiet die einzige Behandlungsmöglichkeit, für die eine signifikante Lebensverlängerung gezeigt wurde.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bundesweite, epidemiologische Daten bezüglich des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanoms bei Erwachsenen in Deutschland liegen nicht vor, eine Differenzierung bzgl. eingesetzter Vortherapien liegt somit ebenfalls nicht vor.

Die zur Darstellung der Prävalenz, Inzidenz und Mortalität herangezogenen Datenquellen ((18); (25); (26); (27)) differenzieren bei der Angabe von Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität nicht nach Krankheitsstadien. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung mit malignen Melanomen – unabhängig vom Schweregrad und Therapiestatus. Im Weiteren werden dann verfügbare Daten bzgl. der Verteilung des Schweregrads im Hinblick auf die Quantifizierung der Zielpopulation diskutiert.

Inzidenz maligner Melanome: Im Jahr 2006 erkrankten in Deutschland 8.470 Frauen und 7.360 Männer (gesamt: 15.830 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (25). Dies entspricht einer jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) von 20,1 pro 100.000 für Frauen und 18,3 pro 100.000 für Männer. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Europastandard) liegt bei 16,2 bzw. 14,6 pro 100.000 (25). Vergleichbare Daten für das Jahr 2008 werden von European Cancer Observatory (ECO) berichtet (27). Für das Jahr 2008 werden 7.644 Neuerkrankungen (altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Europastandard): 15,5 pro 100.000) bei Männern und 8.587 Neuerkrankungen (altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Europastandard): 15,7 pro 100.000) bei Frauen angeführt. Unbeachtet des Geschlechtes ergeben sich somit 16.231 Neuerkrankungen im Jahr 2008 (altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Europastandard): 15,5 pro 100.000) (27).

Von 1980 bis 2006 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (alle Stadien) von 3.450 auf 15.830, also etwa um das Vierfache an (18). Die standardisierte Neuerkrankungsrate (Europastandard) zeigte eine Zunahme für Männer von 4,1 im Jahr 1980 auf 14,6 pro 100.000 in 2006 und für Frauen von 4,5 im Jahr 1980 auf 16,2 pro 100.000 in 2006 und somit einen vergleichbaren Anstieg der Inzidenz bei beiden Geschlechtern insgesamt (18). Deutliche Unterschiede in den jährlichen Neuerkrankungsraten (roh) von Männern und Frauen zeigen sich in Abhängigkeit von Altersgruppen, wie in [Tabelle 3-2](#)

dargestellt (18). Eine Untersuchung im süddeutschen Raum ergab ein medianes Erkrankungsalter von 57,3 Jahren für Männer und 54,0 Jahren für Frauen (17).

Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz kann auf die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie auf die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen (sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten) zurückgeführt werden. Seit 2008 haben gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Diese Untersuchung könnte zu einer weiteren Zunahme der Inzidenz führen (was Ergebnisse einer regionalen Pilotstudie nahelegen, (8)), allerdings ist noch nicht absehbar, wie sich dies auf die Morbidität und Sterberaten des malignen Melanoms der Haut auswirken wird.

Tabelle 3-2: Jährliche Neuerkrankungen (roh) pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppen im Jahr 2006

Altersgruppe (in Jahren)	Frauen	Männer
0-14	0,0	0,0
15-34	11,0	3,9
35-39	20,7	10,8
40-44	21,2	12,6
45-49	21,4	14,1
50-54	23,2	18,2
55-59	30,3	28,5
60-64	30,2	40,5
65-69	31,6	48,9
70-74	31,8	51,6
75-79	35,3	58,6
80-84	39,8	61,5
85 +	38,0	61,3

Quelle: (18)

Prävalenz maligner Melanome: Für das Jahr 2006 wurde für Deutschland eine 5-Jahres-Prävalenz von etwa 37.000 Frauen und 26.000 Männer (gesamt: 63.000 Personen) angegeben. D.h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen, resp. Männern war in den fünf vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom (alle Stadien) diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz) (25). **Tabelle 3-3** weist verschiedene Periodenprävalenzen für das Jahr 2004 aus (28). Der Anstieg der Prävalenz ist nach Darstellung des Robert Koch-Institutes mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demographischen Veränderungen begründbar (28).

Tabelle 3-3: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (alle Stadien) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004¹

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
Frauen					
0-39	1.900	3.600	5.100	7.600	11.500
40-49	1.300	2.500	3.600	5.600	9.300
50-59	1.400	2.700	3.800	5.800	9.600
60-69	1.600	3.100	4.500	6.800	11.500
70+	2.000	3.800	5.500	8.400	14.300
Gesamt	8.100	15.600	22.400	34.200	56.300
Männer					
0-39	800	1.500	2.100	3.100	4.800
40-49	800	1.500	2.200	3.300	5.200
50-59	1.100	2.100	3.000	4.600	7.200
60-69	1.900	3.600	5.100	7.600	11.900
70+	1.600	2.900	4.000	5.700	9.600
Gesamt	6.200	11.700	16.400	24.300	38.700

Quelle: (28)

¹Daten wie in der Quelle berichtet. Abweichungen in der Summe (gesamt) ergeben sich vermutlich durch Rundung; die in der Originalquelle angegebenen Prozentzahlen werden hier nicht wiedergegeben.

Sterbefälle und -rate bei Patienten mit malignem Melanom:

Nach Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. und des RKI verstarben im Jahr 2008 1.135 Frauen und 1.365 Männer (gesamt: 2.500 Personen) an einem malignen Melanom (18). Die Mortalität steigt unabhängig vom Geschlecht mit dem Alter an (s. Tabelle 3-4). Es zeigt sich eine leicht erhöhte Mortalität für Männer. Das European Cancer Observatory berichtet für das Jahr 2008 2.511 Todesfälle, entsprechend einer jährlichen altersstandardisierten Sterberate (Europastandard) von 2,0 pro 100.000. Nach Geschlecht unterschieden entfielen 1.387 Todesfälle auf Männer (jährliche altersstandardisierte Sterberate (Europastandard) von 2,6 pro 100.000) und 1.124 Todesfälle auf Frauen (jährliche altersstandardisierte Sterberate (Europastandard) von 1,6 pro 100.000) (27).

Die Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes meldete für das Jahr 2010 insgesamt 2.711 Todesfälle (26). Die jährliche Sterberate (roh) der Männer stieg zwischen 1980 und 2008 von 2,1 auf 3,4 pro 100.000 Einwohner, bei Frauen von 2,0 auf 2,7 pro 100.000 Einwohner (18). Die relativen Überlebensraten werden derzeit für Frauen mit 88% und für Männer mit 84% angegeben (28).

Tabelle 3-4: Jährliche Sterberate (roh) pro 100.000 Einwohner nach Altersgruppen im Jahr 2008

Altersgruppe	Jährliche Sterberate pro 100.000 Einwohner (roh)	
	Frauen	Männer
0-4	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0
15-19	0,0	0,1
20-24	0,1	0,2
25-29	0,3	0,3
30-34	0,3	0,6
35-39	0,5	1,4
40-44	1,6	1,3
45-49	1,7	2,0
50-54	2,2	3,1
55-59	2,9	4,1
60-64	3,6	5,3
65-69	4,4	8,0
70-74	6,0	10,9
75-79	7,4	15,0
80-84	10,9	20,0

85+	17,0	23,1
-----	------	------

Quelle: (18)

Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose: **Tabelle 3-5** gibt die verfügbaren Angaben zur Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose in Deutschland aus verschiedenen Datenquellen vergleichend wieder. Die verwendeten Literaturstellen entstammen einer orientierenden Literaturrecherche und einer Freihandsuche. Aufgrund des Alters der zugrundeliegenden Daten oder möglicher fehlender Übereinstimmung der zugrundeliegenden Klassifizierung wurden die in der Recherche identifizierten Publikationen von Garbe und Blum 2001 (Daten aus den Jahren 1983-2000, (10)), Buettner et al. 2005 (Daten aus den Jahren 1976-2000 (48)) und Katalinic et al. 2003 (Daten aus den Jahren 1998-2001, (39)) nicht weiter betrachtet.

Tabelle 3-5: Klinisches Stadium bei Erstdiagnose der malignen Melanome

Stadien (AJCC)	Baden-Württemberg, 1976-1989 (29) ¹	Baden-Württemberg, 1990-2003 (29)	Deutschland 2008 (30)
I	69,5%	75,2%	65,0%
II	23,1%	14,2%	16,0%
III ²	6,1%	8,5%	9,1%
IIIA	0%	1,3%	3,8%
IIIB	5,7%	6,6%	4,1%
IIIC	0,3%	0,6%	1,2%
IV	1,3%	2,1%	n.a. ³

1: Aggregierte Darstellung der in der Originalpublikation berichteten Daten.
2: Aufgrund der Relevanz für dieses Dossier wurden nur die Unterteilung in Stadien IIIA-C gesondert dargestellt
3: Patienten mit Stadium IV wurden in der Erhebung nicht eingeschlossen.
AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Die Verwendungsmöglichkeit der dargestellten Daten als Datenquelle für die Abschätzung der Größe der Zielpopulation ist limitiert. Die Verteilung der Krankheitsstadien wurde unter Patienten mit Erstdiagnose erhoben, sodass eine Ableitung der Vortherapien nicht möglich ist. Bei Livingstone et al. 2011 wurden Melanome im Stadium IV von der Erfassung ausgeschlossen (30). Mit Ausnahme der Quelle von Livingstone et al. 2011 sind die Daten älteren Ursprungs, was unter Berücksichtigung der bereits diskutierten Veränderungen der Inzidenz eine Unterschätzung darstellen kann. Zudem ist die Repräsentativität der Daten eingeschränkt, da es keine populationsbasierte Erhebung in Deutschland gibt. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich dadurch, dass ambulant versorgte Melanome scheinbar nicht vollzählig in den Krebsregistern erfasst werden, da festgestellt wurde, dass unabhängige dermatohistologische Labore, die mit der Befundung beauftragt sind, häufig keine Meldung über festgestellte bösartige Neubildungen an das jeweilige regionale Krebsregister machen (31). Die fehlende Integration der stationären Versorgung bei der Erfassung maligner Melanome führt möglicherweise zu einer weiteren Verzerrung bei der Stadieneinteilung,

insbesondere fortgeschrittener Melanome in den Stadien III und IV (31). Schließlich ist zu berücksichtigen, dass die Stadieneinteilung gemäß der AJCC-Klassifikation nur eine Näherung an das Indikationsgebiet sein kann, wie oben (Modul 3.2.1) diskutiert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben beschrieben, ist die Neuerkrankungsrate für beide Geschlechter über die vergangenen Jahre gestiegen: Während das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2000 noch bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen lag, war es im Jahr 2006 bereits bei 64 Jahre für Männer und 58 Jahre für Frauen ((25), (32)). Zudem ist aufgrund demographischer Veränderungen mit einer Verschiebung der Altersstruktur zu rechnen

Einen entgegelaufenden Trend beschreiben Breitbach et al. 2012: In einer Untersuchung zu den Auswirkungen eines flächendeckenden Hautkrebsscreening nimmt die Inzidenz neudiagnostizierter Fälle insbesondere bei Frauen und jungen Patienten zu (8).

Es kann daher nicht sicher gesagt werden, ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2012-2016 weiter nach oben verschieben wird.

Aus den identifizierten epidemiologischen Datenquellen lässt sich ferner nicht abschätzen, wie sich die Neuerkrankungsraten in den Jahren 2012-2016 entwickeln wird. Der beobachtete Anstieg der Neuerkrankungsraten in den Jahren 1980-2006 kann sich fortsetzen. Aufklärung zu Risikofaktoren des Melanoms wiederum könnte zu einem verbesserten und vermehrten Einsatz von UV-Schutz und/oder reduzierter UV-Exposition führen und damit zu einer Reduktion der Neuerkrankungsraten. Inwieweit sich ein positiver Einfluss durch Aufklärung in den Jahren bis 2016 widerspiegelt, bleibt abzuwarten. Durch Ausweisung von zwei Optionen (gleichbleibende Neuerkrankungsrate und steigende Neuerkrankungsrate) dürfte die Spannweite der Entwicklung der Neuerkrankungsraten realistisch in der folgenden Abschätzung abgebildet sein.

Folgende Optionen wurden zur Abschätzung der Entwicklung der Neuerkrankungs- und Todesfälle in Deutschland bis zum Jahr 2016 berechnet: In Option 1 wurde lediglich die Bevölkerungsentwicklung berücksichtigt, in Option 2 zusätzlich eine steigende jährliche Neuerkrankungsrate. Die aus den Berechnungen resultierende absolute Anzahl an Neuerkrankungen und Todesfällen pro Jahr sind in

Tabelle 3-6 dargestellt. Nach Geschlecht und Altersgruppen differenzierte Vorausberechnungen für die Neuerkrankungsrate und Mortalität können der Gesamtübersicht in Modul 5 entnommen werden (46).

Eine Darstellung der stadienspezifischen Veränderung der Neuerkrankungsrate ist aufgrund der Datenlage mit zu vielen Annahmen verbunden wird daher nicht umgesetzt.

Tabelle 3-6: Geschätzte absolute Anzahl an Inzidenz, Mortalität und Prävalenz pro Jahr, sowie der Prävalenz in Deutschland für die Jahre 2011-2016

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Inzidenz						
Option 1	15.638	15.606	15.577	15.550	15.521	15.491
Option 2	20.498	21.596	22.757	23.984	25.276	26.635
Mortalität						
Option 1	2.477	2.472	2.467	2.463	2.458	2.454
Option 2	2.618	2.661	2.706	2.753	2.799	2.847
Prävalenz						
unter Verwendung des Anstiegs der Inzidenzrate aus Option 2	20.796	21.941	23.149	24.423	25.769	27.189
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf Inzidenz- und Sterberaten zum malignen Melanom der Haut (18) und Daten zur Bevölkerungsvorausberechnung (33).						

Beschreibung der methodischen Vorgehensweise:

Für die Berechnung der absoluten Anzahl an Neuerkrankungen und Todesfällen wurden zwei Datenquellen verwendet:

1. Jährliche Neuerkrankungsraten (roh) und Sterberaten (roh) zum malignen Melanom der Haut, bereit gestellt durch das Robert Koch-Institut (18). Die Verwendung der rohen Neuerkrankungsraten und rohen Sterberaten wird mit der im Vergleich zu einer europäischen Standardbevölkerung besseren Abbildung der deutschen Bevölkerung begründet.

Tabelle 3-7: Jährliche Neuerkrankungsraten und Sterberaten (roh) für die Jahre 2001-2006 sowie 2003-2008 pro 100.000 Einwohner

	Jährliche Inzidenzrate (roh) pro 100.000 Einwohner		Jährliche Sterberaten (roh) pro 100.000 Einwohner	
	männlich	Weiblich	männlich	weiblich
2001	13,6	15,7		
2002	14,4	16,5		
2003	15,3	17,4	3,2	2,4
2004	16,3	18,3	3,1	2,5
2005	17,2	19,2	3,1	2,6
2006	18,3	20,1	3,1	2,4
2007			3,4	2,6
2008			3,4	2,7

Quelle: (18).

2. Bevölkerungsvorausberechnung, bereitgestellt durch das Statistische Bundesamt (Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung) (33) wie in [Tabelle 3-8](#) dargestellt.

Tabelle 3-8: Bevölkerungsvorausberechnung in 1.000 für die Jahre 2011-2016

Jahr	Männlich	weiblich
2011	39.915	41.459
2012	39.846	41.366
2013	39.783	41.278
2014	39.725	41.195
2015	39.661	41.111
2016	39.592	41.025

Quelle: Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung aus (33).

Für **Option 1** wurde die letzte vom RKI (18) berichtete jährliche Neuerkrankungsrate (roh) (Jahr 2006) bzw. jährliche Sterberate (roh) aus dem Jahr 2008 mit der entsprechenden Anzahl an Einwohnern ([Tabelle 3-1](#)) getrennt für Frauen und Männer multipliziert und eine Gesamtsumme über beide Geschlechter gebildet. Die Ergebnisse wurden in [Tabelle 3-6](#) dargestellt.

Beispiel Berechnung für das Jahr 2011: $(20,1/100.000 \times 41.459.000) + (18,3/100.000 \times 39.915.000) = 8.333 + 7.304 = 15.637$ (in der Berechnung mit Microsoft Excel aufgrund Rundung = 15.638)

Für **Option 2** wurde eine steigende jährliche Neuerkrankungsrate (roh), bzw. jährliche Sterberate (roh) berücksichtigt. Die methodische Vorgehensweise wird zur besseren Lesbarkeit am Beispiel der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) für Männer beschrieben, für Frauen sowie die Sterberate gilt gleiches.

Die steigende jährliche Neuerkrankungsrate (roh) wurde abgeleitet aus der Relation der Neuerkrankungsrate $\text{Jahr}_{x+1} / \text{Neuerkrankungsrate } \text{Jahr}_x$ (18). Da über den Beobachtungszeitraum von 1980 bis 2006 die Neuerkrankungsraten stark variieren und auch von der zugrundeliegenden Datenmenge (Anzahl berichtender Krebsregister) abhängen, wurde für die weiteren Berechnungen ein Mittelwert der Relationen aus den Jahren 2002 bis 2006 getrennt nach Geschlecht ermittelt (Beispielberechnung siehe [Tabelle 3-9](#)). Ausgehend von der letzten berichteten Neuerkrankungsrate (Jahr 2006, getrennt nach Geschlecht) wurde ein jährlicher Anstieg um diesen berechneten Mittelwert der Relationen angenommen (Beispielrechnung siehe [Tabelle 3-9](#); Ergebnisse für jährliche Neuerkrankungsrate (roh) und Sterberate (roh) beide Geschlechter siehe [Tabelle 3-11](#)). Die jährliche Inzidenzrate (roh), wie in [Tabelle 3-10](#) dargestellt, wurde dann mit der entsprechenden Anzahl an Einwohnern getrennt für Frauen und Männer multipliziert (Beispielrechnung siehe [Tabelle 3-10](#)). Abschließend wurde eine Summe über beide Geschlechter gebildet (keine Beispielrechnung aufgeführt). Die Ergebnisse sind in [Tabelle 3-6](#) dargestellt.

Tabelle 3-9: Beispielberechnung für Option 2: Jährliche Neuerkrankungsrate (roh), Ableitung der Relation der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) und Berechnung des Mittelwerts für Männer

	Jährliche Neuerkrankungsrate (roh) pro 100.000 Einwohner (männlich)	Relation der jährlichen Neuerkrankungsraten (roh)
2001	13,6	
2002	14,4	= 14,4/13,6 = 1,059
2003	15,3	= 15,3/14,4 = 1,063
2004	16,3	= 16,3/15,3 = 1,065
2005	17,2	= 17,2/16,3 = 1,055
2006	18,3	= 18,3/17,2 = 1,064
Mittelwert		= (1,059 + 1,063 + 1,065 + 1,055 + 1,064)/5 = 1,061

Tabelle 3-10: Beispielberechnung für Option 2: Vorausberechnung der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh), Berechnung der absoluten Neuerkrankungen (Männer) pro Jahr

2007	=18,3 x 1,061 = 19,4	
2008	= 19,42 x 1,061 = 20,6	
2009	= 20,60 x 1,061 = 21,9	
2010	= 21,86 x 1,061 = 23,2	
2011	= 23,19 x 1,061 = 24,6	= 24,6/100.000 x 39.915.000 = 9.819
2012	= 24,6 x 1,061 = 26,1	= 26,1/100.000 x 39.846.000 = 10.400
2013	= 26,1 x 1,061 = 27,7	= 27,7/100.000 x 39.783.000 = 11.020
2014	= 27,7 x 1,061 = 29,4	= 29,4/100.000 x 39.725.000 = 11.679
2015	= 29,4 x 1,061 = 31,2	= 31,2/100.000 x 39.661.000 = 12.374
2016	= 31,2 x 1,061 = 33,1	= 33,1/100.000 x 39.592.000 = 13.105

Tabelle 3-11: Ergebnisse der Vorausberechnung der jährlichen Neuerkrankungsrate (roh) und jährlichen Sterberate (roh) für die Jahre 2011-2016 pro 100.000 Einwohner

	Jährliche Neuerkrankungsrate (roh) pro 100.000 Einwohner		Jährliche Sterberate (roh) pro 100.000 Einwohner	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
2011	24,6	25,7	3,5	2,9
2012	26,1	27,0	3,6	3,0
2013	27,7	28,4	3,6	3,1
2014	29,4	29,8	3,7	3,1
2015	31,2	31,4	3,7	3,2
2016	33,1	32,9	3,8	3,3

Die Vorausberechnung der Prävalenz gestaltet sich aufgrund der mangelnden Datenbasis schwierig, insbesondere da keine Daten zur Veränderung der Prävalenz über die Zeit vorliegen. Da die Prävalenz von der Neuerkrankungsrate einer Erkrankung abhängt, wird zur Abschätzung der Veränderung der Prävalenz der Mittelwert der Relationen der Neuerkrankungsraten verwendet. In Anlehnung an den oben beschriebenen Ansatz zur Vorausberechnung der Neuerkrankungsrate und Sterberate wird dann die Prävalenz für die Jahre 2011 bis 2016 berechnet.

Das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. berichten von einer Vorausberechnung der Neuerkrankungen für das Jahr 2010 von 16.230 Fällen unter Verwendung der zuletzt geschätzten Neuerkrankungsrate für 2006 (25). Dies ist in etwa vergleichbar mit der oben berechneten Anzahl von Neuerkrankungen aus Option 1.

Die Todesursachenstatistik meldete für das Jahr 2010 für den ICD Code C43 „Bösartiges Melanom der Haut“ 2.711 Todesfälle (26). Im Vergleich zeigt sich, dass beide Optionen der Vorausberechnung die Anzahl der Sterbefälle potentiell unterschätzen könnte und somit als Untergrenze zu betrachten sind.

Geben Sie in der nachfolgenden die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Ipilimumab (YERVOY®) +BSC	1.936 (Spannweite: 1.513 - 2.335)

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-12](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Angaben zur bundesweiten Prävalenz des malignen Melanoms nach Krankheitsstadium und Vortherapie konnten nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund unterliegt die im Folgenden dargestellte Abschätzung Unsicherheiten, die durch Ausweisung von Spannweiten quantifiziert werden soll. Die Berechnung ist in [Tabelle 3-13](#) zusammengefasst.

Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation 2011

Beschreibung	Basisfall	Minimum	Maximum	Quelle
Jährliche Sterbefälle aufgrund von malignem Melanom; Vorausberechnung für 2011	2.711	2.618	2.711	Todesursachenstatistik des Stat.BA 2011 bzw. eigene Berechnung (s.u.)
Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem, malignem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert)	3.615	3.491	3.615	Berechnung gemäß Ein-Jahres-Überlebensrate der Zulassungsstudie MDX010-20 (s.u.)
Prozentsatz der Patienten, die eine erste tumorspezifische Therapie erhalten	90 %	85 %	95 %	Schätzung (s.u.)
Anzahl Patienten geeignet für eine erste tumorspezifische Therapie	3.254	2.967	3.434	
Prozentsatz Patienten, die mindestens eine weitere tumorspezifische Therapie erhalten	70 %	60 %	90 %	Schätzung (s.u.)
Anzahl Patienten geeignet für mindestens eine weitere tumorspezifische Therapie	2.277	1.780	2.747	
Anzahl GKV-Patienten geeignet für mindestens eine weitere tumorspezifische Therapie	1.936	1.513	2.335	Berechnung gemäß Angaben des GKV-Spitzenverbands (s.u.)

Als Schätzer für die Prävalenz des fortgeschrittenen malignen Melanoms (nicht resezierbar oder metastasiert) bei Erwachsenen, die bereits eine Therapie erhalten haben, wird von der Mortalität ausgegangen und zwar von der Anzahl gemeldeter Sterbefälle im Jahr 2010 mit 2.711 gestorbenen Patienten (26), sowie der für das Jahr 2011 vorausgerechneten Mortalitätszahl (Option 2) von 2.618 (s. Tabelle 3-6). Die Validität der auf dieser Basis dargestellten Berechnung ist durch die Annahme eingeschränkt, dass sich alle verstorbenen Patienten zuvor im fortgeschrittenen Stadium (nicht resezierbar oder metastasiert) befunden hatten. In der Realität können Patienten auch in anderen Tumorstadien versterben, allerdings lässt die Datenlage hier keine genauere Abschätzung zu.

Aufgrund der zugrundeliegenden Unsicherheit der verwendeten Daten wird der niedrigere Ausgangswert mit 2.618 als Minimum und der höhere Wert von 2.711 gestorbenen Patienten sowohl als Basisfall wie auch gleichzeitig als Maximum angenommen (s. Tabelle 3-13).

Es wird angenommen, dass 75 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium innerhalb eines Jahres versterben (entsprechend der Ein-Jahres-Überlebensrate des Pl+gp100+BSC-Studienarms der Zulassungsstudie MDX010-20, (34), s. auch Modul 4.3.1.3.1; bestätigt durch eine Meta-Analyse von Korn et al. (35), die Überlebensraten aus Phase II-Studien bei Patienten mit metastasierten Melanomen ermittelt). Auf dieser Basis wird folgende Berechnung angestellt: Die Abschätzung der Prävalenz des fortgeschrittenen malignen Melanoms würde auf Basis der 2010 gemeldeten Sterbefälle 2.711 gestorbenen Patienten / 0,75 = 3.615 Patienten ergeben bzw. unter Verwendung der oben berichteten Vorausberechnung (Option 2) mit 2.618 gestorbenen Patienten / 0,75 = 3.491 Patienten.

Aufgrund von Kontraindikationen, des allgemeinen Gesundheitszustands, individueller Nutzenabwägungen bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen, der Aggressivität des Tumorprogresses oder der Präferenzen von Patienten oder Ärzten, erhalten nicht alle Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in ärztlicher Behandlung eine anti-neoplastische Therapie. Da hierzu keine Quellenangaben aus der orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden konnten, hat B-MS zwei Expertenbefragungen durchgeführt: Eine anonymisierte Online-Befragung mit 150 Ärzten (36) sowie fragebogenbasierte, strukturierte Interviews mit drei Experten (37). Die Ergebnisse werden im Folgenden als beste verfügbare Evidenz eingebunden.

In der Online-Befragung nannten jeweils mindestens 10 % der Ärzte als Gründe für den Einsatz ausschließlich supportiver Maßnahmen bei Patienten mit malignen Melanomen ungestützt: „Patientenwunsch“ (36 % von 112 Ärzten, die diese Frage beantworteten), „schlechter Allgemeinzustand“ (35 % von 112), „die Ausschöpfung von Therapiemaßnahmen“ (24 % von 112) und „die fortgeschrittene Erkrankung“ (13% von 112); Mehrfachnennungen waren möglich (36). Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass alle Patienten (unabhängig, ob es sich um vorbehandelte oder und nicht-vorbehandelte Patienten handelte) mit fortgeschrittenen Melanomen eine anti-neoplastische Behandlung erhalten.

Im November 2011 wurden ferner drei strukturierte Experteninterviews (Dr. med. Michael Fluck, Horneheide; Dr. med. Carmen Loquai, Mainz; PD Dr. med. Jens Ulrich, Quedlinburg) durchgeführt, um einerseits den Einsatz von BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet zu

definieren und zu quantifizieren (s. 3.3.3), und andererseits um die Zielpopulation abzuschätzen, die für eine Therapie mit Ipilimumab infrage kommt (37).

Die Experten schätzten vor dem Hintergrund ihrer klinischen Erfahrung in der sowohl dermatonkologischen wie auch terminalen palliativen Behandlung von Melanompatienten, dass 95-99 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in ärztlicher Behandlung eine erste tumorspezifische Therapie erhalten und 60-80 % dieser Patienten danach noch mindestens eine weitere tumorspezifische Therapie erhalten (37).

Unter Berücksichtigung, dass die Experten die Anteile bzgl. der von ihnen vorgehaltenen Versorgungsstruktur schätzen und nicht alle Patienten in ärztlicher Behandlung sind, wird die Spannweite aufgrund der verbundenen Unsicherheit mit 85-95 % für eine erste tumorspezifische Therapie ausgewiesen.

Innerhalb der GKV sind rund 70 Mio. Versicherte (52 Mio. GKV-Mitglieder und 18 Mio. beitragsfrei GKV-Versicherte) (38). Dies entspricht, gerundet, 85 % der Gesamtbevölkerung von 82 Mio. Einwohnern in Deutschland in 2010. Es wird angenommen, dass für die Indikationsstellung eines malignen Melanoms zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied vorhanden ist. Daraus ergibt sich für 2011 eine Anzahl von 1.936 GKV-Patienten in der Zielpopulation ($2.277 * 85\%$).

Aus oben genannten therapeutischen Erwägungen sowie zusätzlich aufgrund seines immunologischen Ansprechmusters kommt Ipilimumab nicht für alle Patienten im Indikationsgebiet infrage; es wird von einem langfristigen maximalen Plateau i.S. eines Versorgungsanteil von maximal 50 % ausgegangen (s. Modul 3.3.6.).

Eine Einschränkung der geschätzten Zielpopulation auf Erwachsene gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets bedeutet für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV keine Änderung, da in der Altersgruppe der ≤ 18 Jährigen die jährliche Inzidenzrate als äußerst gering eingestuft werden kann und in der Altersgruppe der 0-14 Jährigen bei 0 pro 100.000 Einwohnern (RKI 2010) lag. Nach Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes gab es im Jahr 2010 in der Altersgruppe der ≤ 15 Jährigen keine Todesfälle und im Alter bis 20 Jahre 3 Todesfälle aufgrund eines bösartigen Melanoms der Haut (26). Laut Literatur liegt der Anteil der an malignem Melanom erkrankten 0-19 Jährigen bei 1-2 % (Schleswig-Holstein, (39)) resp. 0,0 % (Saarland, (40)). In Bayern sind 5,3 % der Patienten zwischen 0-29 Jahre alt (41). Bezogen auf das fortgeschrittene Melanom ergibt sich aus der statistischen Stadieneinteilung selbst bei überschätzender Näherung der Zielpopulation durch den Stadien III und IV mit ca. 7,4 bis 10,6 % (Summe aus Stadium III und IV) an der gesamten Anzahl der Patienten, siehe Tabelle 3-5) ein verschwindend geringer Anteil von ca. 0,1 % an unter 18 Jährigen, der im Folgenden vernachlässigt wird.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-14* die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ipilimumab (YERVOY®) + BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	erheblich	1.936 (Spanne 1.513 - 2.335)

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-14* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe (GKV), für die ein erheblicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Immuntherapie mit Ipilimumab infrage kommt (*Tabelle 3-14*).

Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit vor Behandlungsbeginn erfolgen, weder in den prospektiv untersuchten Subgruppen (s. Modul 4.3.1.3.2) noch durch weitere Biomarker wie die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAFV600E.

Alle Patienten im Indikationsgebiet haben nach derzeitigem Wissen die gleiche Chance auf einen Therapieerfolg mit Ipilimumab.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war die Identifikation relevanter Literatur zur Beschreibung der Erkrankung, der Charakterisierung der Zielpopulation, des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung sowie der epidemiologischen Daten zur

Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, dem Therapiestatus und der Verteilung der Krankheitsstadien und damit zur Quantifizierung der Zielpopulation.

Zu 3.2.1 und 3.2.2

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde eine unsystematische Freihandsuche im Zeitraum Juni bis Dezember 2011 in der Literaturdatenbank Medline und über Internetverweise durchgeführt.

Zu 3.2.2

Zur Identifikation verschiedener Therapieoptionen im Anwendungsgebiet – fortgeschrittene (nicht resezierbare oder metastasierte) Melanome bei Erwachsenen, die zuvor bereits eine Therapie erhalten haben – die Anwendung finden, wurde neben der Freihandsuche eine strukturierte Recherche nach Leitlinien in Leitliniendatenbanken und Internetseiten relevanter Fachgesellschaften durchgeführt, sowie eine Freihandsuche durchgeführt.

Die Recherche nach medizinischen Leitlinien zum Thema malignes Melanom wurde zum einen in den Online-Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) durchgeführt. Zudem wurden nationale und internationale Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern berücksichtigt (42). Fachspezifisch umfasst in diesem Fall sowohl Onkologie als auch Dermatologie. Ergänzend wurde die Internetseite des Tumorzentrums Münchens auf Vorliegen eines Tumormanuals zum malignen Melanom überprüft.

Die Recherche wurde am 9. November 2011 durchgeführt (42). Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. Sofern Suchmöglichkeiten vorhanden waren, wurde „Melanom“, respektive „melanoma“ eingeben. Folgende Internetseiten wurden ergänzend zu den drei oben genannten durchsucht:

Fachübergreifende Leitlinienanbieter:

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)
- Evidence.de
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
- Leitlinien.de
- Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Fachspezifische Leitlinienanbieter:

- Deutsche Fachgesellschaften für Onkologie
 - Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
 - Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie (DGOP)
 - Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO)
- Internationale Fachgesellschaften für Onkologie
 - Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (oegho)

- Schweizerische Gesellschaft für medizinische Onkologie (SGMO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Society of Oncology
- The European Association for Cancer Research (EACR)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Deutsche Fachgesellschaften für Dermatologie
 - Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)
 - Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Internationale Fachgesellschaften
 - American Dermatological Association (ADA)
 - American Academy of Dermatology (AAD)
 - The British Association of Dermatologists (BAD)
 - Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)
 - International Society of Dermatology
 - European Dermatology Forum (EDF)
 - European Association of Dermato-Oncology (EADO)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Als nationale Leitlinie wurde die „Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit Gültigkeitsdatum bis Januar 2007 identifiziert (43). Auf dieser Leitlinie basiert die Kurzleitlinie „Malignes Melanom der Haut“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der deutschen Krebsgesellschaft (DKG), die über die AWMF Internetseite identifiziert werden konnte (44). Die Gültigkeit dieser Kurzleitlinie ist ebenfalls seit 2010 abgelaufen. Eine europäische Konsensusleitlinie von 2008, die per Freihandsuche identifiziert wurde, ist mit den Inhalten identisch (22). Weiterhin wurde über die Internetseite der DKG der Verweis auf die kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie „Malignes Melanom der Haut“ der DKG aus dem Jahr 2008 gefunden (45). Eine Publikation von 2008, die per Freihandsuche identifiziert wurde, ist in den Inhalten identisch mit dieser Leitlinie und wird im Folgenden gleichermaßen verwendet (21). Das Tumorzentrum München veröffentlichte im Jahr 2011 das Tumormanual „Maligne Melanome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ (24). Zusätzlich wurden die Europäischen Leitlinien „Clinical practice guidelines Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ der European Society of Clinical Oncology (ESMO) (23) und „Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline“ (20) herangezogen.

Da aus den Leitlinien keine Empfehlungen für die supportive Therapie im Rahmen einer Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ausweisen, wurde (13) in einer Freihandresearche als deutschsprachige Quelle identifiziert und stellvertretend referenziert.

Zu 3.2.3

Die Informationsbeschaffung für epidemiologische Daten erfolgte durch Recherchen in epidemiologischen und statistischen Datenbanken des Robert Koch-Instituts, der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), des Tumorzentrums München und des Statistischen Bundesamts zuletzt am 27. November 2011. Weiterhin

wurden zuletzt am 15. Januar die Internetseiten der International Agency für Research on Cancer (IARC), des European Cancer Observatory (ECO) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) nach epidemiologischen Daten durchsucht.

Zudem wurde am 14. November 2011 eine orientierende Literaturrecherche zur Identifikation von epidemiologischen Daten in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library durchgeführt.

Dabei wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet:

- (1) melanoma OR melanom*
- (2) prävalenz OR praevalenz OR prevalence OR incidence OR inzidenz
- (3) deutsch* OR german* OR germany
- (4) Kombination der Begriffe unter (1) bis (3) mit dem Suchoperator AND
- (5) Limitation der Suche auf Publikationen in englischer oder deutscher Sprache und einem Publikationsjahr zwischen 2001 und 2011

Die orientierende Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken wurde um eine Freihandsuche ergänzt. Die Selektion der Literaturstellen erfolgte in zwei Schritten durch zwei Reviewer.

Die Experteninterviews wurden wie oben beschrieben durchgeführt, Ergebnisbericht (36) sowie Fragebogen der strukturierten Interviews (37) sind beigelegt.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012.
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf> [letzter Zugriff: 20.01.2012]. 2011.
- (2) Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 2006: 65-81.
- (3) Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 2006: 105-126.
- (4) Anastassiou G. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 2006: 224-232.
- (5) Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, editor. Management des Melanoms. 2006: 215-221.

- (6) Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes Dev* 2006; 20(16):2149-2182.
- (7) Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C, editor. *Management des Melanoms*. 2006: 83-95.
- (8) Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(2):201-211.
- (9) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622-3634.
- (10) Garbe C; Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol.Appl.Skin Physiol* 2001; 14(5):280-290.
- (11) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6199-6206.
- (12) Garbe C, Eigentler T, Bauer J, Blödorn-Schlicht N, Fend F, Hantschke M et al. Histopathologische Befundung maligner Melanome in Übereinstimmung mit der AJCC-Klassifikation 2009: Literaturübersicht und Empfehlungen zum praktischen Vorgehen. *JDDG* 2011; 9:690-700.
- (13) Mohr P. Supportive Therapie des Melanoms. *Hautarzt* 2008; 6:493-498.
- (14) Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:vi51-vi58.
- (15) Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(1):37-45.
- (16) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. 7-2011.
- (17) Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008; 112(8):1795-1804.
- (18) Robert Koch Institut. Neuerkrankungen, Inzidenz und Sterberate; ICD-10 C43 (Malignes Melanom der Haut). 2010.
- (19) Eigentler TK, Meier F, Hauschild A, Garbe C. Systemische Therapie des metastasierten Melanoms. *Onkologe* 2010; 12:1160-1166.

- (20) Garbe C, Perris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *E* 2010; 46:270-283.
- (21) Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann R-D et al. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut. *JDDG* 2008;(6):9-15.
- (22) Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Research* 2008; 18(1):61-67.
- (23) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ES-MO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(5):194-197.
- (24) Dietrich KA, Berking C, Konstantinow A, Belloni B, Krönig H, Keller U et al. Manual Maligne Melanome. 67, 85-87, 89-92, 100, 104, 111. 2011. Tumorzentrum München.
- (25) Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kreywinkel K. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 2010. Robert Koch-Institut.
- (26) Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2010. 2011.
- (27) European Cancer Observatory (ECO). Cancer Melanoma of skin [Letzter Zugriff: 15.01.2012]. <http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-11-melanoma-of-skin.html,en>. 2012.
- (28) Bertz J, Kreywinkel K. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010. Robert Koch-Institut.
- (29) Lasithiotakis K, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G et al. The Incidence and Mortality of Cutaneous Melanoma in Southern Germany. *Cancer* 2006; 107(6).
- (30) Livingstone E, Windemuth-Kieselbach C, Eigentler TK, Rempel R, Trefzer U, Nashan D et al. A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Cancer* 2011; 47(13):1977-1989.
- (31) Lehnert M, Eberle A, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J, Schmidtman I et al. Das maligne Melanom der Haut in epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland - Inzidenz, klinische Parameter, Variationen in der Erhebung. *Gesundheitswesen* 2005; 67:297-235.
- (32) Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 22 Hautkrebs. 2004. Robert Koch-Institut.
- (33) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 2009.

- (34) Bristol-Myers Squibb. CSR MDX 010 - 20. 2010.
- (35) 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. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):527-534.
- (36) Kantar Health. Melanom Marktforschungsstudie. 2012.
- (37) Bristol-Myers Squibb. Ergebnisprotokoll Expertenbefragung Best Supportive Care 05.12.-11.12.2011. 2011.
- (38) GKV-Spitzenverband. Verantwortung für die Gesundheitsversorgung. 2010.
- (39) Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149(6):1200-1206.
- (40) Saarländisches Krebsregister. Malignes Melanom der Haut (2006) ICD-10 C43. http://www.krebsregister.saarland.de/krebsatlas/EKRS_Krebsatlas_24082009_Teil2_C43.pdf. 24-8-2009.
- (41) Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82:357-363.
- (42) Bristol-Myers Squibb. Screenshots Guideline-Recherche. 09.11.2011
- (43) Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft. 16-10-2010.
- (44) Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U et al. Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom. 2005.
- (45) Garbe C. G3 Malignes Melanom der Haut. 2008.
- (46) BMS Vorausberechnung Mortalität. 2011.
- (47) Follmann M. Angemeldetes Leitlinienvorhaben, Registernummer 032 - 024OL: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, vom 01.05.2009. [letzter Zugriff: 20.01.2012]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-024OL.html>
- (48) Buettner PG, Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Development of Prognostic Factors and Survival in Cutaneous Melanoma over 25 Years. *Cancer* 2005; 103(5):616-626.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

BSC – i. S. v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten – ist selbstverständlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns in der supportiven Therapie des fortgeschrittenen Melanoms und sowohl inter- wie auch intra-individuell im Krankheitsverlauf verschieden. Eine Vielzahl von Behandlungsoptionen kommt in Frage.

Gemäß der Verfo-GBA sind die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten von *Best Supportive Care* (BSC) im Anwendungsgebiet zu quantifizieren. Hierzu müssen üblicherweise angewandte Behandlungsoptionen sowie die Häufigkeit, der Modus und die Dauer ihres Einsatzes (inter- wie intraindividuell) unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite identifiziert werden.

Ziel dieser Quantifizierung kann im spezifischen Fall von Ipilimumab kein Vergleich zwischen den Jahrestherapiekosten für Ipilimumab mit BSC für die gesetzliche Krankversicherung (GKV) sein, da BSC patientenindividuell auch bei Patienten mit einer Ipilimumab-Therapie als unterstützende Behandlung eingesetzt wird (so wurde in der Zulassungsstudie MDX010-20 der Einsatz nicht ausgeschlossen, s. auch Modul 3.3.3).

Da für den deutschen Behandlungsalltag keine eindeutige Definition von BSC vorliegt, wurde auf Basis der Definition des G-BA (1) und der dokumentierten Ko-Medikation der Zulassungsstudie MDX010-20 (s. Modul 3.3.3) eine Operationalisierung erarbeitet und durch Experteninterviews validiert (2).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ipilimumab +BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Induktionstherapie eine i.v.-Infusion über 90 Minuten alle 3 Wochen für maximal 4 Infusionen (Woche 1, 4, 7, 10)	Induktionstherapie Induktionstherapie mit maximal 4 Infusionen + BSC	2 Tage je Infusion (maximal 8 Tage) + BSC (365 Tage, da täglich indiziert)
Best Supportive Care (BSC)		+BSC kontinuierlich intra- und interindividuell verschieden	kontinuierlich	365 Tage (da täglich indiziert)
<i>BSC: Best Supportive Care; i.v.: intravenös</i> Quelle: Fachinformation YERVOY® (3)				

Da die Zielpopulation identisch mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist (s. Modul 3.2.4), werden keine getrennten Angaben gemacht.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab (YERVOY®)

Die Angaben in Tabelle 3-15 für Ipilimumab im Anwendungsgebiet entsprechen der Dosisempfehlung laut Fachinformation von Ipilimumab (3). Die Behandlung besteht aus einer einmaligen Induktionstherapie mit maximal 4 Infusionen im Abstand von jeweils 3 Wochen.

Die Behandlung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Auslassen einer Infusion oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erfordern. In der Zulassungsstudie MDX010-20 wurden durchschnittlich 3,4 Infusionen gegeben (4), was bei der Darstellung der Kosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (s. Modul 3.3.6) ergänzend herangezogen wird.

Ipilimumab ist intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten zu verabreichen und Patienten sind vor Gabe auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu untersuchen (3). Da ferner vor jeder Gabe von Ipilimumab sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstest (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden müssen und nicht angenommen werden kann, dass sowohl die Laborwerte als auch die zubereitete Infusion stets am gleichen Tag vorliegen, werden zwei Behandlungstage je Infusion angenommen, insgesamt also maximal acht Tage.

BSC ist selbstverständlicher Bestandteil der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, unabhängig von einer Behandlung mit Ipilimumab. Somit gelten auch hier die im Folgenden angeführten Angaben zum Behandlungsmodus von BSC.

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in individueller Ausprägung und intraindividuell im Zeitverlauf dem Tumorprogress und Gesundheitszustand angepasst (s. auch Modul 3.2.2). BSC wird damit kontinuierlich eingesetzt (365 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-16](#) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe [Tabelle 3-15](#)). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ipilimumab +BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Maximal 8 Tage (zwei Tage je Infusion); + BSC (365 Tage, da täglich indiziert)
Best Supportive Care (BSC)		365 Tage (tägliche Behandlung mit BSC)
<i>BSC: Best supportive Care</i> Quellen: Die Information wird aus Tabelle 3-3 entnommen.		

Die Angaben zu den Behandlungstagen mit Ipilimumab und BSC ergeben sich aus [Tabelle 3-15](#) und den Angaben zu [Tabelle 3-15](#). Da die Zielpopulation identisch mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist (s. Modul 3.2.4), werden keine getrennten Angaben gemacht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-17](#) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse

Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ipilimumab +BSC	1.000 ¹ mg einmalig pro Patient ² + BSC
Best Supportive Care (BSC)	intra- und interindividuell verschieden
<p><i>BSC: Best Supportive Care; DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)</i></p> <p>1: Die Angaben zum Verbrauch des gewichtsabhängig dosierten Arzneimittels Ipilimumab beziehen sich auf das laut Statistischem Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener von 75,6 kg (3). Bei den folgenden Überlegungen wird konservativ davon ausgegangen, dass Anbruch auf Grund der kurzen Halbwertszeit und der Anforderung an Kühlung und Reinraum (s. Anforderungen gemäß der Fachinformation (3), s. auch Modul 3.4.1) stets nicht weiterverwendet werden kann und somit für einen durchschnittlich schweren Patienten stets 1.000 mg verbraucht und erstattet werden. Konservativ ist ferner die Annahme, dass Patienten stets vier Infusionen erhalten anstatt 3,4 wie dies im Mittel in der klinischen Zulassungsstudie MDX010-20 der Fall war (4). Zur entsprechenden Diskussion wird auf Abschnitt 3.3.6 verwiesen.</p> <p>Die Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) hat abweichend von der Empfehlung der WHO (nämlich keine DDD, (5)) eine nationale DDD (10mg/kg) ohne weitere Erläuterung bzgl. des Induktionsregimes vorgeschlagen (6). B-MS hält dies für nicht sachgerecht (7) und wird im Folgenden der konservativen Darstellung von 1.000 mg/Jahr folgen.</p> <p>2: Der Verbrauch von YERVOY® ist auf die einmalige Induktionstherapie, begrenzt auf die Restlebenszeit der Patienten mit einmalig bis zu 4 Infusionen anzunehmen (3); es handelt sich also nicht um einen jährlich wiederkehrenden Verbrauch durch dieselben Patienten.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch von Ipilimumab (YERVOY®) in der einmaligen Induktionstherapie

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) der WHO ist für Ipilimumab keine DDD angegeben (5). Laut Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime über maximal vier Infusionen Ipilimumab bei 3 mg/kg (3), was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 75,6 kg (8) 226,8 mg entspricht. Da laut Fachinformation von Ipilimumab nicht verwendetes Arzneimittel („Anbruch“) innerhalb von 24 Stunden weiterzuverwenden wäre (3), dies auf Grund der geringen Patientenzahlen aber unwahrscheinlich ist und der Anbruch somit regelhaft zu entsorgen ist, geht die konservative Berechnung von 250 mg pro Infusion (eine 10 ml Durchstechflasche mit 50 mg Ipilimumab und eine 40 ml Durchstechflasche mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1.000 mg für die einmalige Induktionstherapie (bis zu 4 x 250 mg) aus.

Für die Routineversorgung stellt insbesondere die Annahme, dass alle Patienten das komplette Induktionsregime erhalten, eine Überschätzung dar. In der Zulassungsstudie MDX010-20 wurden durchschnittlich 3,4 Infusionen (4) gegeben, was zur Darstellung der Kosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (s. Modul 3.3.6) herangezogen wird.

In der deutschen Version der ATC/DDD-Klassifizierung ist seit 01.01.2012, abweichend von der Empfehlung der WHO (nämlich keine DDD, (5)), eine DDD von 10 mg in parentaler Gabe ohne nähere Erläuterung angegeben (6), wodurch der Eindruck entstehen kann, Ipilimumab würde als tägliche Infusion verabreicht (d.h. mit bis zu 3.650 mg/Jahr). Da es sich um ein Induktionsregime mit maximal vier Infusionen handelt, folgt B-MS der Ausweisung dieser DDD nicht und hat hierzu bereits eine Stellungnahme eingereicht (7).

Angaben zum Verbrauch von BSC

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in individueller Ausprägung und dem Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand angepasst (s. auch Modul 3.2.2). Eine Vielzahl von Behandlungsoptionen wird eingesetzt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in *Tabelle 3-18* an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
YERVOY® 200mg	20.893,73 ¹	18.171,68 ²
YERVOY® 50mg	5.266,06 ¹	4.584,01 ²
<i>Best Supportive Care</i>	Kosten ³ medikamentöser Therapieoptionen des BSC je Monat und Patient 272,82 – 514,74	

1: Bei der Berechnung der Kosten nach dem Apothekenabgabepreis handelt es sich um eine Überschätzung der realen Kosten für die GKV, die durch die Abrechnung über die Hilfstaxe erfolgt (s. *Tabelle 3-20*).

2: Ohne Berücksichtigung der Patientenzahlung gemäß VerfO-GBA.

3: Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede wird eine Spanne zwischen €272,82 – 514,74 monatlicher Therapiekosten für medikamentöse Behandlungsoptionen unter BSC angegeben (s. *Tabelle 3-22*). Dabei handelt es sich nicht um die Apothekenabgabepreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus GKV-Perspektive, sondern aus Praktikabilitätsgründen um die aggregierten Preise (in €) per Verordnung gemäß des AVR 2011

(9).

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-18](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab (YERVOY®)

Die Berechnung für die Angaben ist in der folgenden Tabelle detailliert dargestellt.

Tabelle 3-19: Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) der Induktionstherapie mit Ipilimumab bei Abrechnung als Fertigarzneimittel

Bezeichnung	YERVOY® 50 mg	YERVOY® 200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	€4.250,00	€17.000,00
Apothekenverkaufspreis (AVP)	€5.266,06	€20.893,73
abzgl. Rabatt des pU (16 % vom ApU) [§130a Abs. 1a SGB V]	- €680,00	- €2.720,00
abzgl. Apothekenrabatt (€2,05) [§130 Abs. 1 Satz 1 1. Hs. SGB V]	- €2,05	- €2,05
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (AVP- Apothekenrabatt - 16 % Rabatt des pU)	= €4.584,01	= €18.171,68
Kosten je Infusion (250 mg) aus GKV-Perspektive	(€4.584,01+ €18.171,68) = €22.755,69	
Maximale Kosten je Induktionstherapie (4 x 250 mg) aus GKV-Perspektive	€22.755,69 x 4 = €91.022,76	
<i>Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Hs: Halbsatz; pU: pharmazeutischer Unternehmer</i> Quelle: Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauertaxe); Datum der Abfrage: 05.01.2012 ((10); (11))		

Bei der geforderten Berechnung der Kosten bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (s. [Tabelle 3-18](#) und [Tabelle 3-19](#)) nach dem Apothekenabgabepreis handelt es sich um eine Überschätzung der realen Kosten zulasten der GKV. Aufgrund der besonderen Anforderungen gemäß Fachinformation an die Herstellung der Infusionslösung von Ipilimumab (s. Modul [3.4.1](#) und [\(3\)](#)) ist YERVOY® (Ipilimumab) als parenterale Zubereitungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe [\(12\)](#) abzurechnen.

Die hieraus entstehenden Kosten bei mg-genauer Abrechnung sind in [Tabelle 3-20](#) dargestellt. Gegenüber den Kosten bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (€91.022,76) ist bei der realen Abrechnung als parenterale Zubereitung eine Differenz je Infusion beim durchschnittlich schweren Patienten von €1.701,56 zugunsten der GKV zu berücksichtigen.

Tabelle 3-20: Aufschlüsselung reale Arzneimittelkosten (GKV-Perspektive) der Induktionstherapie mit Ipilimumab bei Abrechnung als parenterale Zubereitung

Bezeichnung	Kosten je zubereiteter Infusion (250 mg)
Abrechenbarer Apothekeneinkaufspreis/mg ¹	€85,1925
Apothekeneinkaufspreis für 250mg ²	(€85,1925 x 250) = €21.298,13
zzgl. Zubereitungspauschale ³	+ €67,00
zzgl. Mehrwertsteuer (19 %)	+ €4.059,37
abzgl. Rabatt des pU (16 % vom ApU auf 227 mg) § [§130a Abs. 1 S. 6, 7 SGB V in Kombination mit § 130a Abs. 1a S. 1 SGB V] ⁴	- (€85,1925 * 227 * 0,16) = €3.094,20
Kosten je Zubereitung (eine Infusion) aus GKV-Perspektive	= €22.330,30
Maximale Kosten je Induktionstherapie (4 x 250 mg) aus GKV-Perspektive	(4 x 250 mg) = €89.321,20

Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmer; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Hs: Halbsatz

1: Günstigster mg-Preis auf Basis Apothekeneinkaufspreis, Quelle: Große Deutsche Spezialitäten Taxe (14), Stand 15.1.2012. Nicht berücksichtigt werden konnten etwaige abweichende Regelungen in Verträgen nach §129a SGB V, da diese Informationen nicht öffentlich verfügbar sind (14)

2: Annahme analog zu oben: Je 1 Durchstechflasche mit 200 mg und 50 mg genutzt zur Zubereitung; Anbruch wird verworfen und erstattet.

3: nach Hilfstaxe Anlage 3; mögliche weitere Kosten, die durch Verbrauchsmaterial anfallen, werden als von der Hilfstaxe abgedeckt angenommen ((12);)

4: Es wird sehr konservativ angenommen, dass der Rabatt des pU (16 %) tatsächlich nur auf die infundierte, nicht aber die verworfene Wirkstoffmenge entfällt (für einen durchschnittlich schweren Patient, s. Berechnung für Tabelle 3-19)

Angaben zu den Kosten von BSC

Identifikation von Substanzklassen, die unter BSC Einsatz finden: Um den Verbrauch der medikamentösen supportiven Therapien zu konkretisieren und damit Jahrestherapiekosten gemäß der Vorgaben der VerfO-GBA bestimmen zu können, wurden in einem ersten Schritt die Substanzklassen, die in der Zulassungsstudie MDX010-20 von Ipilimumab als Ko-Medikation bei mindestens 10 % der Patienten (Sicherheitspopulation) eingesetzt wurden, herangezogen, um in der Versorgungsroutine eingesetzte Substanzklassen zu identifizieren (4). Das Ergebnis wird auf ATC-Niveau 2 in Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: Ko-Medikation in der Zulassungsstudie MDX010-20, die bei mindestens 10 % der Patienten berichtet wurde (Anteil in % der Patienten)

	IPI+gp100 +BSC	IPI+PI +BSC	PI+gp100 +BSC
	n=380	n=131	n=132
	n (%)		
Analgetika	275 (72,4)	90 (68,7)	103 (78,0)
Ulku­therapeutika	172 (45,3)	57 (43,5)	61 (46,2)
Psycholeptika	157 (41,3)	54 (41,2)	59 (44,7)
Antibiotika	148 (38,9)	47 (35,9)	40 (30,3)
Antiphlogistika/ Antirheumatika	136 (35,8)	49 (37,4)	51 (38,6)
Corticosteroide (systemische)	131 (34,5)	46 (35,1)	33 (25,0)
Antihistaminika	137 (36,1)	44 (33,6)	35 (26,5)
Laxanzien	110 (28,9)	36 (27,5)	49 (37,1)
Antithrombotische Mittel	98 (25,8)	44 (33,6)	48 (36,4)
Psychoanaleptika	109 (28,7)	38 (29,0)	36 (27,3)
Antiemetika	83 (21,8)	28 (21,4)	36 (27,3)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	79 (20,8)	28 (21,4)	34 (25,8)
Medikamente für funktionale gastrointestinale Beschwerden	84 (22,1)	31 (23,7)	36 (27,3)
Vitamine	87 (22,9)	35 (26,7)	28 (21,2)
ACE-Hemmer	69 (18,2)	31 (23,7)	33 (25,0)
Lipidsenkende Mittel	71 (18,7)	25 (19,1)	28 (21,2)
Antidiarrhoika	84 (22,1)	27 (20,6)	17 (12,9)
Mineralstoffe	79 (20,8)	24 (18,3)	21 (15,9)
Betarezeptorenblocker	59 (15,5)	29 (22,1)	28 (21,2)
Diuretika	64 (16,8)	24 (18,3)	21 (15,9)
nicht weiter spezifizierte pflanzliche Heilmittel	65 (17,1)	20 (15,3)	24 (18,2)
Antianämika	55 (14,5)	18 (13,7)	20 (15,2)
Husten- und Erkältungspräparate	57 (15,0)	17 (13,0)	22 (16,7)
Schilddrüsen­therapeutika	37 (9,7)	14 (10,7)	17 (12,9)
Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen	31 (8,2)	11 (8,4)	21 (15,9)
Herztherapeutika	28 (7,4)	19 (14,5)	12 (9,1)

IPI: Ipilimum; PI: Placebo; BSC: Best Supportive Care; gp100: Glykoprotein 100 (Tumorstoff); n: Anzahl
Quelle: Tabelle 6.4 des CSR der Studie MDX010-20 (4), eigene Übersetzung gemäß der deutschen Version des ATC-Klassifikationssystems Level 2 (6).

Aus dieser Liste wurden dann die Substanzklassen des IPI+PI+BSC-Arms extrahiert, die gemäß medizinischem Ermessen unter BSC fallen (d.h. Substanzen, die eindeutig anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden können, wurden gemäß B-MS-interner Expertise entfernt).

In einer eigens durchgeführten Befragung von drei Experten in der Melanomtherapie (s. Modul 3.2.3, (2)), die jährlich zwischen 15 und 70 Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland behandeln, wurde diese Übersicht dann evaluiert und ggf. ergänzt, s. erste Spalte der Tabelle 3-22.

Abschätzung der Verordnungshäufigkeit von Substanzen, die unter BSC Einsatz finden: Für die resultierenden Substanzklassen wurden dann die Behandlungshäufigkeit (i. S. der Verordnungshäufigkeit) im Therapiealltag in Deutschland durch die Experten abgeschätzt (2), s. dritte und vierte Spalte der [Tabelle 3-22](#).

Abschätzung der Kosten der Substanzen, die unter BSC Einsatz finden: Aufgrund der Vielfalt der verfügbaren, einsetzbaren Substanzen und Handelswaren sowie der individualisierten Behandlungsregime werden aus Praktikabilitätsgründen zur Abschätzung der Kosten die im Arzneiverordnungs-Report (AVR) ausgewiesenen Kosten je Verordnungen auf ATC-Code-Ebene 2 herangezogen (9), s. fünfte Spalte der [Tabelle 3-22](#).

Die Orientierung an den im AVR ausgegebenen Kosten gemäß der Apothekenverkaufspreise ist ferner eine zulässige Näherung, da davon auszugehen ist, dass aufgrund von Rabattvereinbarungen der eingesetzten Standardmedikamente, die häufig bereits als Generika verfügbar sind, die tatsächlichen Kosten für die GKV nur sehr eingeschränkt zu ermitteln sind.

Kosten, die durch medikamentöse Therapieoptionen unter BSC eingesetzt werden, fallen pro Jahr und Patient zwischen €3.273,84 und € 6.176,88 an; im Folgenden wird mit der Mittelwert von €4.725,36 als Basiswert angesetzt (s. [Tabelle 3-22](#)).

Tabelle 3-22: Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der medikamentösen Therapie unter BSC je Patient

Substanzen, die unter BSC Einsatz finden ¹	ATC-Code, Level 2	Anteil der Patienten unter BSC mit VO in der jeweiligen Substanzklasse ²	Häufigkeit der VO, pro Monat ²	Wert je VO, in Euro ⁴	Kosten je Substanzklasse ⁵ in Euro, pro Monat und Patient	
					Minimum ⁴	Maximum ⁴
Analgetika	N02	75 – 85 %	3,5	42,54	111,66	126,56
Antianämika	B03	5 – 10 %	1	86,38	4,32	8,64
Antibiotika	J01	10 – 30 %	1	18,74	1,87	2,81
Antidiarrhoika	A07	5 %	1	50,55	2,53	2,53
Antiemetika	A04	20 – 80 %	2	38,91	15,56	62,26
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	B05	20 – 40 %	1	66,38	26,55	26,55
Corticosteroide (systemisch)	H02	20 – 85 %	2	19,64	7,86	33,38
Laxanzien	A06	30 – 85 %	2	20,19	12,11	34,33
Osteoporosemittel	M05	10 – 40 %	1	140,28	14,03	56,11

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Psychoanaleptika	N06	30 – 40 %	1	55,24	16,57	22,1
Substanzen, die unter BSC Einsatz finden¹	ATC-Code, Level 2	Anteil der Patienten unter BSC mit VO in der jeweiligen Substanzklasse²	Häufigkeit der VO, pro Monat²	Wert je VO, in Euro⁴	Kosten je Substanzklasse⁵ in Euro, pro Monat und Patient	
Psycholeptika	N05	30 – 75 %	2	55,38	33,22	83,08
Ulkuetherapeutika	A02	40 – 85 %	2	33,17	26,54	56,39
Gesamtkosten pro Monat					272,82	514,74
Gesamtkosten pro Jahr					3.273,84	6.176,88
Mittelwert (Basiswert):					4.725,36	
<p><i>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem; VO: Verordnung ; BSC: Best Supportive Care</i></p> <p>1: Herleitung aus Tabelle 3-21, Extraktion gemäß B-MS medizinischer Expertise sowie strukturierter Experteninterviews (2). Da Antihistaminika (D04) von allen Experten mit 0% angegeben wurden, sind sie in der Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>2: Einschätzung Experteninterviews (2), gemittelt, sofern sich eine Spanne ergab.</p> <p>3: Wert je Verordnung (Apothekenverkaufspreis in €) gemäß Arzneiverordnungs-Report 2011 (Tabelle 47-4 aus (9))</p> <p>4: Summe aus (niedrigstem (Minimum) respektive höchstem (Maximum) Wert der Spanne aus Spalte 3) x (Wert Spalte 4) x (Wert Spalte 5)</p>						

Weitere therapeutische Maßnahmen unter BSC: Zusätzlich zu den medikamentösen Therapieoptionen (s. [Tabelle 3-22](#)) sind natürlich weitere Therapiemaßnahmen zu BSC zu zählen (s. Zeilen 2-8 der [Tabelle 3-23](#)). Diese werden im Folgenden aber nicht in der Kostenkalkulation berücksichtigt, da sie bereits mehrheitlich durch die Vergütung innerhalb des EBM abgegolten sind. Stadienabhängig können bei einem Teil der Zielpopulation sowohl mit wie auch ohne eine Ipilimumab-Therapie auch Kosten durch Behandlungstage im Krankenhaus anfallen (s. Zeilen 9-11 der [Tabelle 3-23](#)), die jedoch äußerst variabel und zum jetzigen Zeitpunkt nicht valide quantifizierbar sind. Die Angaben aus den Experteninterviews können ein erster Hinweis sein und dienen zum jetzigen Zeitpunkt nur der Illustration (s. [Tabelle 3-23](#)).

Tabelle 3-23: Weitere Maßnahmen unter BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet

Art der Behandlung	Anteil der Patienten	Häufigkeit/ Dauer (je Monat)
Resektion von Hautmetastasen	20 - 50%	1 x monatlich
Strahlentherapie bei Hirn-, Haut-, Weichgewebs- oder Knochenmetastasen	30 - 40%	1 x monatlich
Bei Lungenmetastasen Punktion und Drainage (Pleurodese)	6%	Bei Bedarf
Physiotherapie	90%	Bei Bedarf
Psychoonkologie	10%	Bei Bedarf
Besuch Facharzt pro Monat	80 - 100%	1 – 3x monatlich
Besuch Allgemeinmediziner pro Monat	80 - 100%	1 – 5x monatlich
Krankenhausaufenthalt (Onkologie-/ Allgemein-Station)	30 - 95%	6 - 7 Tage
Krankenhausaufenthalt (Intensiv-Station)	0 - 2%	Bei Bedarf

Krankenhausaufenthalt (Palliativ-Station)	5 - 35%	6 - 20 Tage
Quelle: Einschätzungen aus Experteninterviews (2)		

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-24](#) an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt [3.2](#)). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ¹	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ¹
Ipilimumab +BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Bestimmung der Leberwerte	1	4
		Bestimmung der Schilddrüsenwerte	1	4
		Infusion	1	4
		Zubereitung der Infusionslösung	1	4
		Behandlung der irTAUE ²	Berücksichtigt wurden die über die Patientenpopulation der Zulassungsstudie gemittelten möglichen Häufigkeiten und Dauern	
Best Supportive Care (BSC)		Nicht zutreffend		
<i>irTAUE: immunvermittelte therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ; BSC: Best Supportive Care; EbM: evidenzbasierte Medizin</i> 1: Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation (3); es werden die für eine Infusion empfohlenen Untersuchungen sowie die Infusion selbst berücksichtigt. 2: Die Behandlung der irTAUE ist keine regelhafte zusätzliche Leistung; eine Schätzung der durchschnittlichen Kosten je Patient werden auf Basis der speziellen Richtlinien der Fachinformation vorgenommen und der Vollständigkeit halber in einem konservativen Ansatz aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-24](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im [Abschnitt 3.3.1](#) angegeben) heran.

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Behandlung von YERVOY[®] (Ipilimumab): Die in Tab. 3-7 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Ipilimumab im Anwendungsgebiet orientiert sich an die Angaben der Fachinformationen von Ipilimumab (3). Zusätzlich zur Infusion erforderliche Maßnahmen sind:

„Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY[®] müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden.“

Daraus ergibt sich je eine Bestimmung pro Infusion respektive maximal vier Bestimmungen pro Patient pro Jahr.

„Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY[®] auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis untersucht werden.“

Für das Monitoring und die Untersuchung hinsichtlich immunvermittelter Nebenwirkungen wird davon ausgegangen, dass sie im Rahmen der Untersuchung vor der Infusion anfällt und somit keine weiteren Kosten (nach EBM) zu erwarten sind.

Für die nicht regelhafte Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen wird eine Abschätzung auf Basis der Angaben der Fachinformation dargestellt (s. [Tabelle 3-26](#)).

„Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Auslassen einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY® und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden oder in einigen Fällen die zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva erfordern.“

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-25](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-24](#) benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Bestimmung der Leberwerte GOT (EBM 32069) GPT (EBM 32070) Gamma-GT (EBM 32071) AP (EBM 32068) Bilirubin (EBM 32058) Albumin (EBM 32435)	4,65 (5 * €0,25 + €3,40)
Bestimmung der Schilddrüsenwerte fT ₃ (EBM 32321) fT ₄ (EBM 32320) TSH (EBM 32101)	10,40 (2 * €3,70 + €3,00)
Infusion 90-minütig (EBM 02101)	15,58 (445 Punkte * 3,5 Cent)
Medikamentöse Behandlung der immunvermittelten Nebenwirkungen (durchschnittliche Kosten/ Patient)	67,65
<i>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung ; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab ; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase ; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase ; AP: Phosphatase (Gesamt-), alkalische; fT₃: freies Trijodthyronin ; fT₄: freies Thyroxin ; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon</i>	

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-25](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen) und die resultierende Bewertung für Laborleistungen wurden dem EBM auf der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der aktuellen Fassung vom 01.01.2012 (www.kbv.de/EBM 2011) entnommen, sowie ein Punktwert von 3,5 Cent angenommen (15). Für eine 90-minütige Infusion ist der EBM 02101 mit 445 Punkten anzusetzen (Infusion >60 Minuten) = €15,58 bei 3,5 Cent Punktwert.

Angaben zu Kosten für zusätzliche Leistungen durch die nicht regelhafte Behandlung von irTAUE: Die Fachinformation empfiehlt spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen, die während oder nach einem Induktionsregime mit Ipilimumab auftreten können (3). Der Vollständigkeit halber werden die empfohlenen medikamentösen Behandlungen, wenngleich sie nicht regelhaft zum Einsatz kommen und damit gemäß der VerfO-GBA nicht berücksichtigt werden müssen, im Folgenden abgeschätzt (s.

Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Abschätzung der durchschnittlichen Kosten je Patient zur Behandlung der möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen des Induktionsregimes mit Ipilimumab

Wirkstoff ²	€DDD ¹	Empfohlene Therapie ²	Häufigkeit und Berechnung ²	Durchschnittl. Kosten je Patient
Prednison	0,25	1 mg/kg/Tag oral Nach Besserung + 1 Monat Ausschleichen	irUE (alle Schweregrade) * Gastrointestinal: 29,8%, bei 90% innerhalb von 4 Wochen zurückgebildet; es werden 4 Wochen angesetzt * Haut: 42,7%, bei 87% Rückgang innerhalb von 5 Wochen; es werden 5 Wochen angesetzt --> (29,8%*28+42,7%*35)*€0,25	€5,82
Methylprednison	0,51	2 mg/kg/Tag Nach Besserung + 1 Monat Ausschleichen	irUE (Schweregrade 3-4) * Gastrointestinal: 8,4% * Leber: 0,8% * Haut: 1,5% Es werden 4 Wochen angesetzt --> (8,4%+0,8%+1,5%)*28*€0,51	€1,53
Dexamethason	0,34	4 mg/kg/6 Stunden Therapiedauer individuell je nach Ansprechen. Je nach Dosis auszuschleichen.	irUE (Schweregrade 3-4) irUE (Schweregrade 3-4) *Endokrinopathien: keine Fälle	€0
Infliximab ³	3.753,18 ³	5 mg/kg (eine Einzeldosis) wenn nach 5-7 Tagen keine Besserung durch orale Corticosteroide eingetreten ist und keine Kontraindikation vorliegt	irUE (Schweregrade 3-4) * Gastrointestinal: 8,4% --> 1,53 %* €3.753,18	€56,30
Mycophenolat-Mofetil	15,24	Bei Patienten, die auf Corticosteroidtherapie nicht ausreichend ansprechen	irUE (Schweregrad 3-4) * Leber: 0,8%, es werden 6 Tage angesetzt --> 0,8%*6* €15,24	€0,73
Loperamid	1,83	Wenn nach 48 Stunden keine Besserung → Absetzen. Anwendungsdauer max. 4 Wochen	irUE (alle Schweregrade) * Gastrointestinal: 29,8% für 5-7 Tagen; es werden 6 Tage angesetzt --> 6*€1,83*€29,8%	€3,27
Durchschnittliche Kosten/Patienten				€67,65
<p>Quellen:</p> <p>1: Kosten in €DDD laut AVR 2011, ausgewählt wurde die jeweils günstigste Darreichungsform; (S. S. 454, 522, 525, 672, 721 des AVR 2011, (13)) je Tag angesetzt. Eine Ausnahme stellt Infliximab dar, s.u..</p> <p>2: Angaben gemäß der Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen“ (Kapitel 4.4 der (3)).</p> <p>3: Für Infliximab werden auf Basis der FI YERVOY® angenommen, dass die einmalige Verabreichung von 5mg/kg erforderlich ist, es wird von einem durchschnittlich schweren Patienten (75,6 kg, s. Erläuterung zu Tabelle 3-17) ausgegangen, sodass 378 mg für die Einzeldosis angesetzt werden. Hierzu werden zwei Packungen Remicade® 2x100mg Trockenampullen berücksichtigt. Gemäß dem Vorgehen für Tabelle 3-18 werden die Kosten als Fertigarzneimittel (und nicht als parenterale Zubereitung) angesetzt. In Analogie zu den Angaben aus dem AVR werden die Kosten auf AVP-Level</p>				

angegeben: Apothekenverkaufspreis = 2* €1.876,59 = €3.753,18 (Lauertaxe, Stand 15.01.2012) (16).

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Bestimmung der Leberwerte	18,60	36.009,60
		Bestimmung der Schilddrüsenwerte	41,60	80.537,60
		Infusionskosten	62,32	120.651,52
		Medikamentöse Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen	67,65 ¹	130.970,40
		Gesamt	190,17	368.169,12
<i>Best Supportive Care</i>	Nicht zutreffend			

Bei den Zusatzkosten für die Zielpopulation wurde von einer Anzahl von 1.936 Patienten ausgegangen (wie in [Tabelle 3-14](#) berechnet). Es ergeben sich somit bei Behandlung der gesamten Zielpopulation mit Ipilimumab zusätzliche Kosten zulasten der GKV in Höhe von €368.169,12 pro Jahr.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in [Tabelle 3-28](#) die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten [3.3.1](#) bis [3.3.4](#) entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach [Abschnitt 3.2.3](#), [Tabelle 3-12](#), sowie [Abschnitt 3.2.4](#), [Tabelle 3-14](#)) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ipilimumab +BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	Kosten des Medikaments: 91.022,76	Kosten des Medikaments: 176.220.063,36
		Kosten zusätzlicher Leistungen: + 190,17	Kosten zusätzlicher Leistungen: + 368.169,12
		Kosten von BSC: + 4.725,36	Kosten von BSC: + 914.8296,96
		Summe: 95.938,29	Summe: 185.736.529,44
<i>Best Supportive Care (BSC)</i>		4.725,36	914.8296,96
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 (Tabelle 3-14) quantifizierte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Für die Summenberechnung der Jahrestherapiekosten zur Lasten der GKV insgesamt wurde die in [Tabelle 3-14](#) berechnete Anzahl von 1.936 Patienten verwendet. Da die Zielpopulation identisch mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist (s. [Modul 3.2.4](#)), werden keine getrennten Angaben gemacht.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Beschreibung der Versorgungsanteile schließt an die Darstellung zur Quantifizierung der Zielpopulation in 3.2.3 bzw. 3.2.4 an.

Kontraindikationen, Patientenpräferenz und Versorgungskontext: In der Fachinformation von YERVOY® sind nur die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen Bestandteil“ angegeben ((3), s. auch Modul 3.4.1). Dennoch erhalten aufgrund des allgemeinen Gesundheitszustands, individueller Nutzenabwägungen bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen, individueller Präferenzen von Patienten oder Ärzten sowie aus Gründen, die im Wirkmechanismus von Ipilimumab liegen, nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Ipilimumab. Gründe, die auf den Wirkmechanismus zurückgehen, sind neben der Nutzenabwägung bei Autoimmunerkrankungen und während Schwangerschaft bzw. Stillzeit (s. 3.4.1) u.a. die Aggressivität der Tumorprogression, da es eine bestimmte Zeit dauern kann, bis die von Ipilimumab initiierte anti-neoplastische Immunantwort in Erscheinung tritt: In der Zulassungsstudie MDX010-20 war ein Einschlusskriterium daher eine mindestens viermonatige Lebenserwartung (s. Tabelle 4-27).

Gemäß der Einschätzung der strukturierten Experteninterviews kommen 20-50 % der Patienten im Anwendungsgebiet für eine Therapie mit Ipilimumab in Frage; die in der Online-Analyse befragten Ärzte schätzten den Anteil auf 57 % (für die Befragungen s. Modul 3.2.3).

Die sich ergebenden Spanne zwischen 20 und 57 % wird im Folgenden begründet schmaler angesetzt: B-MS interne Schätzungen gehen von einem langfristigen Plateau eines Versorgungsanteils von 45 % (871 Patienten) bis maximal 50 % (968 Patienten) aus, das bis 2013 erreicht sein wird. Derzeit liegt der Versorgungsanteil bei etwa 30 % (Dezember 2011, B-MS interne Abschätzung). In Tabelle 3-29 werden die Jahrestherapiekosten daher für die Versorgungsanteile von 35 % (durchschnittlicher erwarteter Anteil für die ersten zwölf Monate) und 50 % (maximales Plateau) ausgewiesen.

Auch wenn es derzeit keine Therapiealternativen gibt, wird von einem höheren und/oder langfristig wachsenden Versorgungsanteil neben oben diskutierten klinischen Gründen auch deshalb nicht ausgegangen, da Forschungsaktivitäten im Anwendungsgebiet, die Patienten in klinische Entwicklungsprogramme einschließen, weiter zunehmen. Zudem werden

Zulassungen weiterer Substanzen im Anwendungsgebiet erwartet, wie Vemurafenib (Zelboraf[®]), das am 15.12.2011 eine positive CHMP-Bewertung erhielt (17).

Da es seit 31 Jahren im Indikationsgebiet keine vergleichbare Neuzulassung gab, können diese Annahmen bzgl. der zu erwarteten Versorgungsanteile nicht durch einen historischen Vergleich validiert werden.

Induktionsregime in der klinischen Routine: Patienten, die eine Behandlung mit Ipilimumab beginnen, können aus zwei Gründen weniger als die indizierten vier Infusionen des Induktionsregimes erhalten: Entweder kommt es gemäß der Empfehlung und spezifischen Richtlinien der Fachinformation aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen zum Auslassen einer (oder mehrerer) Infusionen oder die Therapie wird aufgrund verschiedener möglicher Gründe komplett abgebrochen.

Der Monotherapiearm mit Ipilimumab der Zulassungsstudie MDX010-20, die im Modul 4.3 für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wird, wird zur Darstellung der erwartbaren durchschnittlichen Rate an Infusionen – reduziert also entweder durch Auslassungen oder durch einen kompletten Abbruch vor Ende des Induktionsregimes – herangezogen (MDX-010-020 (4)): 43 (32,8 %) der 131 im Monotherapiearm mit Ipilimumab (IPI+PI+BSC) behandelten Patienten ließen mindestens eine Infusion aus, davon 21 (48,8 %) wegen Fortschreitens der Erkrankung, 17 (39,5 %) wegen Nebenwirkungen und 5 (11,6 %) aus anderen Gründen (Tabelle 6.2 aus (4)). 22 (16,8 %) erhielten drei Infusionen, 7 (5,3 %) zwei, 5 (3,8%) nur eine und 1 (0,8 %) keine Infusion (Tabelle 6.1.2 aus (4)). Im Durchschnitt erhielten im Monotherapiearm mit Ipilimumab (IPI+PI+BSC) behandelte Patienten 3,4 Infusionen.

Die durchschnittlichen 3,4 Infusionen wurden unter klinischen Studienbedingungen beobachtet und sollten als konservative Obergrenze für die durchschnittliche Infusionsanzahl unter klinischen Routinebedingungen betrachtet werden. Es wird im Folgenden angenommen, dass in der klinischen Routine die durchschnittliche Anzahl von 3,4 Dosen je Patient nicht überschritten wird.

Versorgungssituation mit BSC: Die vom GBA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms in individueller Ausprägung und dem Tumorprogress angepasst (s. auch Modul 3.2.1 und 3.2.2). BSC bleibt fester Bestandteil der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, auch mit der neuen Therapieoption Ipilimumab.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich: Es wurde beobachtet, dass 2011 die Behandlungen nahezu ausschließlich in der ambulanten Versorgung erfolgte (B-MS-interne Analyse). Unter der Annahme der Vereinbarung von Zusatzentgelten für die stationäre Behandlung (i. S. v. „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“) reduziert sich dieser Anteil ab 2012 auf geschätzte 80 % (B-MS-interne Annahme). Eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung wird in diesem Dossier dennoch nicht weiter getroffen, insbesondere auch, da derzeit noch keine belastbare Abschätzung der stationären Krankenhausbehandlungen mit Ipilimumab möglich ist sowie vor allem da nicht von erheblichen Kostenunterschieden zu Lasten der GKV zwischen ambulanter und stationärer

Behandlung ausgegangen werden kann, da erwartet werden kann, dass die stationäre Behandlung über Zusatzentgelte erstattet werden wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Kosten in den ersten 12 Monaten nach Markteinführung (18.07.2011) wird der erwartete durchschnittliche Versorgungsanteil von 35 % berücksichtigt (678 Patienten), ausgehend von etwa 30 % Stand Dezember 2012. Ab 2013 wird ein Anteil von maximal 50 % (968 Patienten) erwartet. Die Anzahl der Patienten leitet sich ab aus dem Basisfall (1.936 Patienten) der [Tabelle 3-13](#). In [Tabelle 3-29](#) werden die Versorgungsanteile 35 % und 50 % dargestellt.

Patienten erhalten im Durchschnitt 3,4 Dosen Ipilimumab, wodurch sich die Therapiekosten je Patient auf €77.369,35 bei Abrechnung als Fertigarzneimittel verringern (eine Reduktion der zusätzlichen Kosten zulasten der GKV wird nicht berücksichtigt). Von den oben dargestellten konservativen Annahmen hinsichtlich des Anbruchs wird nicht abgewichen. Aufgrund der geschätzten Versorgungsanteile und der Anzahl der durchschnittlich eingesetzten Infusionen ergeben sich erwartbare Therapiekosten (auszuweisen als Jahrestherapiekosten) wie folgt:

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab und BSC unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (Abrechnung als Fertigarzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Erwarteter Versorgungsanteil in % (Anzahl)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ipilimumab + BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	35% (678)	Kosten des Medikaments: 77.369,35 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 190,17 Kosten von BSC: + 4.725,36 Summe: 82.284,88	Kosten des Medikaments: 52.456.419,30 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 128.935,26 Kosten von BSC: + 3.203.794,08 Summe: 55.789.148,64
		50% (968)		Kosten des Medikaments: 74.893.530,80 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 184.084,56 Kosten von BSC: + 4.574.148,48 Summe: 79.651.763,84
BSC		35% (678)	4.725,36	3.203.794,08
		50% (968)		4.574.148,48

1: Obergrenze der durchschnittlichen Anzahl Infusionen je Patient: 3,4, konservativ angesetzt mit 250 ml je Infusion

Bei Herstellung gemäß der besonderen Anforderungen (gemäß Fachinformation, s. auch Modul 3.4.1) und Abrechnung als parenterale Zubereitung sind dies €75.923,02 (s. [Tabelle 3-30](#)).

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (Abrechnung als parenterale Zubereitung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Erwarteter Versorgungsanteil in % (Anzahl)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ipilimumab + BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben	35% (678)	Kosten des Medikaments (AVP): 75.923,02 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 190,17 Kosten von BSC: + 4.725,36 (Mittelwert der Spanne zwischen 3.314,40 - 5.527,92) Summe: 80.838,55	Kosten des Medikaments (AVP): 51.475.807,56 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 128.935,26 Kosten von BSC: + 3.203.794,08 Summe: 54.808.536,90
		50% (968)	Summe: 80.838,55	Kosten des Medikaments: 73.493.483,36 Kosten zusätzlicher Leistungen: + 184.084,56 Kosten von BSC: + 4.574.148,48 Summe: 78.251.716,40
1: Obergrenze der durchschnittlichen Anzahl Infusionen je Patient: 3,4, konservativ angesetzt mit 250 ml je Infusion				

Bei den oben genannten Berechnungen handelt es sich um Abschätzungen auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz. Der tatsächliche Einsatz von Ipilimumab wird sich erst in den nächsten Jahren auf Basis von Verwaltungsdaten beschreiben lassen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war die Quantifizierung der GKV relevanten Kosten von Ipilimumab und für BSC für Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen im Anwendungsgebiet.

Die entsprechenden, vorzugsweise öffentlich verfügbaren Quellen wurden in Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Daten wurden offiziellen Quellen wie dem Statistischen Bundesamt (durchschnittliches Körpergewicht), WHO und DIMDI (für die Angaben zu DDD), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM-Ziffern für Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen), den Angaben aus der Lauertaxe für die Angaben der Kosten von YERVOY® (Ipilimumab) auf Basis des aktuellen AVP unter Berücksichtigung der §130a SGB V sowie ferner dem AVR in der aktuellsten Auflage für die Angaben zu Kosten je Verordnung (Berechnung der Kosten unter BSC) bzw. Kosten je DDD (Berechnung der Kosten der Behandlung von nicht-regelhaften immunvermittelten Nebenwirkungen, Ausnahme: Infliximab) entnommen.

Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Experteninterviews und eigene Abschätzungen gefüllt, z. B. hinsichtlich der Quantifizierung der Versorgung unter BSC.

Ipilimumab: Die Fachinformation für YERVOY® war die Grundlage für die Aussagen zur Behandlungsdauer, zur Dosierung sowie zu zusätzlichen Leistungen in der nicht-regelhaften Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen. Für die Angaben zu den Kosten wurden die Preise für YERVOY® gemäß Lauertaxe sowie die üblichen gesetzlichen Vorgaben (SGB V für die gesetzlichen Rabatte bzw. Vereinbarungen zur Hilfstaxe) herangezogen. Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen mit Ipilimumab wurden Zahlen und Annahmen zur Behandlungsinzidenz aus [3.2.3](#) zugrunde gelegt bzw. B-MS internen Annahmen zur Entwicklung eines Plateaus. Die Angaben zur in der Versorgungsroutine realistischen durchschnittlichen Anzahl Infusionen wurde der Zulassungsstudie MDX010-20 entnommen (s. Modul 4.3.1.2.1).

BSC: Der Quantifizierung der Kosten für BSC ging die Referenzierung der Komedikation in der Zulassungsstudie, sowie die Validierung durch Experteninterviews voraus, um *Best Supportive Care* in Bezug auf Behandlungsdauer und Verbrauch zu operationalisieren..

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-006. 16-5-2011.
- (2) Bristol-Myers Squibb. Ergebnisprotokoll Expertenbefragung Best supportive Care 05.12.-11.12.2011. 2011.
- (3) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. 7-2011.
- (4) Bristol-Myers Squibb. CSR MDX 010 - 20. 2010.
- (5) World Health Organisation. DDD Ipilimumab.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes [Letzter Zugriff: 16.01.2012]. 2012.
- (6) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012.
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf> [letzter Zugriff: 20.01.2012] 2011.
- (7) Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb zur Beschlussvorlage des WIdO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012. 2011.
- (8) Statistisches Bundesamt. Mikrozensus- Körpermaße der Bevölkerung 2009. 2010.
- (9) Schwabe U, Coca V, Nink K. Ergänzende statistische Übersicht. Arzneimittelverordnungsreport. 2011: 977-984.
- (10) Lauer Taxe. YERVOY® 10 ml. 5-1-2012.
- (11) Lauer Taxe. YERVOY® 40 ml. 5-1-2012.
- (12) GKV-Spitzenverband. Anlage 3 der Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen, gültig ab 01.01.2010. 1-1-2010.
- (13) Schwabe U, Coca V, Nink K. DDD-Kosten in € 2011.
- (14) Lauer Taxe. YERVOY® 10 ml / YERVOY® 40ml. 15-1-2012.
- (15) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Arztgruppen EBM, Laborarzt. 8-6-2011.
- (16) Lauer Taxe. REMICADE 100 mg. 25-1-2012.

- (17) European Medicines Agency. Summery of Opinion - Zelboraf.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/smops/Positive/human_smop_000318.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&jsenabled=true [letzter Zugriff: 20.01.2012]. 16-12-2011.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung werden im Folgenden der Fachinformation von YERVOY® (1) entnommen.

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen: Die Behandlung mit YERVOY® muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (4.2 der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikationen des weiteren medizinischen Personals: Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten klinischen Praxis durchgeführt werden (6.6 der Fachinformation).

Anforderungen an die Infrastruktur:

Aufbewahrung: YERVOY® ist im Kühlschrank zu lagern, nicht einzufrieren, in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (6.4 Fachinformation). Die ungeöffnete Durchstechflasche hält 3 Jahre (6.3 Fachinformation). Nach Öffnen der Durchstechflasche als Infusionslösung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden (6.3 Fachinformation). Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (zwischen 1 und 4 mg/ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25°C und 2 bis 8°C eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch nachgewiesen werden. Wenn die Infusionslösung (unverdünnt oder verdünnt) nicht sofort verwendet wird, kann sie bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 bis 8°C) oder bei Raumtemperatur (20 bis 25°C) aufbewahrt werden.

Zubereitung der Infusion: Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Durchführung zu achten. Die Infusion sollte unter Standard-Vorsichtsmaßnahmen für den sicheren Umgang mit intravenösen Agenzien unter einem Abzug mit Laminarströmung oder einer Sicherheitswerkbank zubereitet werden (6.6 der Fachinformation). Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf YERVOY® nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (6.2 Fachinformation).

Anwendung: Die YERVOY®-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden (6.6 Fachinformation).

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen: Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY® müssen sowohl die Leberwerte mittels LFT als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit YERVOY® auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis untersucht werden (4.2 Fachinformation). Weitere Anforderungen an die Diagnostik werden nicht gestellt.

Anforderungen an die Behandlungsdauer: Das empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Gaben. Die Patienten sollten, sofern es die Verträglichkeit erlaubt, das gesamte Induktionsregime (4 Gaben) erhalten, unabhängig davon, ob neue Läsionen auftreten oder bestehende Läsionen weiter wachsen. Die Beurteilung des Tumorsprechens auf YERVOY® sollte erst nach Abschluss der Induktionstherapie durchgeführt werden (4.2 Fachinformation).

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen: Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Auslassen einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit YERVOY® und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden oder in einigen Fällen zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva erfordern (4.2 Fachinformation).

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden. Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder die Auslassung vorgesehener Dosen gibt die Fachinformation vor: YERVOY® ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten die in [Tabelle 3-31](#) genannten Nebenwirkungen auftreten:

Tabelle 3-31: Angaben zum dauerhaften Absetzen von YERVOY® gemäß Fachinformation

Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung:	NCI-CTCAE v3 Grad:
Gastrointestinal: Schwerwiegende Symptome (Bauchschmerzen, starke Diarrhö oder signifikante Änderungen der Anzahl Stuhlgänge, Blut im Stuhl, gastrointestinale Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation)	Grad 3 oder 4 Diarrhö oder Kolitis
Hepatisch: Schwerwiegende Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder des Gesamtbilirubins oder Symptome einer Hepatotoxizität	AST oder ALT $>8 \times$ ULN oder & Gesamtbilirubin $>5 \times$ ULN
Haut: Lebensbedrohliche Hautausschläge (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse) oder starker großflächiger Pruritus, der die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt oder eine medizinische Intervention erfordert	Hautausschlag Grad 4 oder Pruritus Grad 3
Neurologisch: Neudiagnose oder Verschlimmerung einer schweren sensorischen oder motorischen Neuropathie	Sensorische oder motorische Neuropathie Grad 3 oder 4
Sonstige Organsysteme: (z. B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	Immunvermittelte Nebenwirkungen \geq Grad 3c & Immunvermittelte Augenerkrankungen \geq Grad 2 die NICHT auf eine topische Therapie ansprechen

Quelle: nach (1)

Die nächstfolgende YERVOY®-Dosis ist bei Patienten mit den in [Tabelle 3-32](#) gelisteten immunvermittelten Nebenwirkungen auszulassen. Es kann auch der dauerhafte Abbruch der Behandlung erforderlich sein (s.o.).

Tabelle 3-32: Angaben zum Auslassen einer Dosis YERVOY® gemäß Fachinformation

Leichte bis mäßige Nebenwirkungen:	Maßnahmen:
Gastrointestinal: Mäßige Diarrhö oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5 – 7 Tage) oder wieder auftreten	1. YERVOY-Dosis aussetzen, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist. 2. Falls der Rückgang vor der nächsten vorgesehenen Dosis eintritt, Therapie mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen. 3. Falls der Rückgang nicht vor der nächsten vorgesehenen Dosis eintritt, die weiteren Dosen bis zum Abklingen der Symptome auslassen und den Behandlungsplan dann weiterführen. 4. YERVOY absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt
Hepatisch: Mäßige Erhöhungen der Transaminasen (AST oder ALT >5 bis ≤8 × ULN) oder des Gesamtbilirubins (>3 bis ≤5 × ULN)	
Haut: Mäßiger bis schwerer (Grad 3) ^b Hautausschlag oder großflächiger/starker Pruritus, unabhängig von der Ätiologie	
Endokrin: Schwere Nebenwirkungen an den endokrinen Drüsen wie Hypophysitis und Thyreoiditis, die mit einer Hormonersatztherapie oder einer hochdosierten immunsupprimierenden Therapie nicht adäquat kontrolliert werden können	
Neurologisch: Mäßige (Grad 2) ^b ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie (über mehr als 4Tage)	

Quelle: nach (1)

Spezifische Richtlinien für die Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen werden unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführt (4.4 Fachinformation):

YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermäßigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Solange keine andere Ursache ermittelt wurde, müssen Diarrhö, erhöhte Stuhlfrequenz, blutiger Stuhl, LFT-Erhöhungen, Hautausschlag und Endokrinopathie als immunvermittelt und als im Zusammenhang mit YERVOY® stehend betrachtet werden. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung sind von entscheidender Bedeutung, um das Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu minimieren. Eine systemische hochdosierte

Therapie mit Corticosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen:

YERVOY® ist mit schwerwiegenden immunvermittelten gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle aufgrund gastrointestinaler Perforation berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die in einer Phase-3-Studie beim fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom (MDX010-20, siehe Abschnitt 5.1) YERVOY® 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer oder tödlicher (Grad 3-5) immunvermittelter gastrointestinaler Nebenwirkungen median 8 Wochen (Bereich 5 bis 13 Wochen) ab Therapiebeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (90 %) innerhalb eines medianen Zeitraums von 4 Wochen (Bereich 0,6 bis 22 Wochen) nach Beginn der Behandlung zurück (definiert als Verbesserung zu leichten Symptomen [Grad 1] oder weniger oder zum Schweregrad bei Behandlungsbeginn).

Patienten müssen sorgfältig auf gastrointestinale Symptome überwacht werden, die auf eine immunvermittelte Kolitis oder gastrointestinale Perforation hinweisen können. Dazu können Diarrhö, eine verstärkte Darmtätigkeit, Bauchschmerzen oder Hämatochezie mit oder ohne Fieber zählen. Diarrhö oder Kolitis, die nach Therapiebeginn mit YERVOY® auftreten, müssen unmittelbar sorgfältig abgeklärt werden, um Infektionen oder andere Ursachen auszuschließen. In klinischen Studien war die immunvermittelte Kolitis mit nachweisbaren entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut mit oder ohne Ulzeration und einer lymphozytären und neutrophilen Infiltration assoziiert. Behandlungsempfehlungen für Diarrhö oder Kolitis basieren auf dem Schweregrad der Symptome (gemäß der NCI-CTCAE v3 Klassifizierung des Schweregrads). Patienten mit leichter bis mäßiger (Grad 1 oder 2) Diarrhö (Steigerung um bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag) oder Verdacht auf leichte bis mäßige Kolitis (z. B. Bauchschmerzen oder Blut im Stuhl) können weiter mit YERVOY® behandelt werden. Es empfiehlt sich eine Behandlung der Symptome (z. B. Loperamid, Flüssigkeitsersatz) und eine sorgfältige Beobachtung. Wenn leichte bis mäßige Symptome erneut auftreten oder über 5-7 Tage andauern, sollte die nächste geplante Dosis YERVOY® ausgelassen und eine Corticosteroidtherapie (z. B. Prednison 1 mg/kg oral einmal täglich oder ein entsprechender Wirkstoff) eingeleitet werden. Wenn eine Rückbildung zu Grad 0 bis 1 oder bis zum Ausgangswert erreicht wird, kann die Therapie mit YERVOY® zum Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Dosis wieder aufgenommen werden. Aufgrund von einer Nebenwirkung ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhö oder Kolitis muss YERVOY® dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag eingesetzt). Sobald die Diarrhö und die anderen Symptome unter Kontrolle sind, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. In klinischen Studien führte ein rasches Ausschleichen (über einen Zeitraum von < 1 Monat) bei einigen Patienten zu einem erneuten Auftreten der Diarrhö bzw. Kolitis. Patienten müssen auf Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation oder Peritonitis untersucht werden. Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung einer gegenüber Corticosteroiden refraktären Diarrhö oder Kolitis sind begrenzt. Die Zugabe eines alternativen Immunsuppressivums zum Corticosteroidregime kann jedoch erwogen werden. In klinischen Studien wurde, sofern nicht kontraindiziert, eine Einzeldosis Infliximab 5 mg/kg zugegeben. Infliximab darf jedoch nicht bei Verdacht auf gastrointestinale Perforation oder Sepsis eingesetzt werden (siehe in der Fachinformation von Infliximab).

Immunvermittelte Hepatotoxizität

YERVOY® wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien mit YERVOY® wurde über Todesfälle infolge Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 YERVOY® 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Ausbruch mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) immunvermittelter Hepatotoxizitäten zwischen 3 und 9 Wochen ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome innerhalb eines Zeitraums von 0,7 bis 2 Wochen zurück. Die Lebertransaminase- und Bilirubinwerte müssen vor Verabreichung jeder YERVOY®-Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immunvermittelte

Hepatitis hinweisen können (siehe Abschnitt 4.2). LFT-Erhöhungen können auch ohne klinische Symptome auftreten. Eine Erhöhung der AST und ALT oder des Gesamtbilirubins sollte untersucht werden, um andere Ursachen eines Leberschadens wie Infektionen, Krankheitsprogression oder Arzneimittel auszuschließen, und bis zum Rückgang der Symptome beobachtet werden. Leberbiopsien von Patienten mit immunvermittelten Hepatotoxizitäten zeigten Hinweise auf eine akute Entzündungsreaktion (Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen).

Bei Patienten mit einer Erhöhung der AST oder ALT (im Bereich von > 5 bis ≤ 8 x ULN) oder des Gesamtbilirubins (im Bereich von > 3 bis ≤ 5 x ULN), wo ein Zusammenhang mit YERVOY[®] vermutet wird, sollte die nächste geplante YERVOY[®]-Dosis ausgelassen werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Nach Verbesserung der LFT-Werte (AST und ALT ≤ 5 x ULN und Gesamtbilirubin ≤ 3 x ULN) kann die YERVOY[®]-Therapie zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Dosis wieder aufgenommen werden. Aufgrund von einer Nebenwirkung ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit AST- oder ALT-Erhöhungen > 8 x ULN, bei denen ein Zusammenhang mit YERVOY[®] vermutet wird, muss die Therapie dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2), und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg täglich oder einem entsprechenden Wirkstoff) eingeleitet werden. In diesem Fall müssen die LFTs bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Sobald die Symptome abgeklungen sind und die LFT-Erhöhungen sich wieder normalisiert haben, sollte das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen. LFT-Erhöhungen während der Ausschleichphase können durch Erhöhung der Corticosteroiddosis und langsames Ausschleichen behandelt werden.

Bei Patienten mit signifikanten LFT-Erhöhungen, die sich als refraktär gegenüber einer Corticosteroidtherapie erweisen, kann die Zugabe von anderen Immunsuppressiva zum Corticosteroidregime in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die auf die Corticosteroidtherapie nicht ansprechen oder bei denen es während des Ausschleichens des Corticosteroids zu einer LFT-Erhöhung kam, die nicht auf eine Erhöhung der Corticosteroiddosis ansprach, wurde in klinischen Studien Mycophenolat-Mofetil eingesetzt (siehe Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

YERVOY[®] wird mit schwerwiegenden Nebenwirkungen der Haut in Verbindung gebracht, die immunvermittelt sein könnten. In klinischen Studien wurde über Todesfälle aufgrund toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Durch YERVOY[®] induzierter Hautausschlag und Pruritus waren überwiegend leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2) und sprachen auf eine symptomatische Behandlung an. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 YERVOY[®] 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, betrug der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis schwerer oder tödlicher (Grad 2-5) Nebenwirkungen der Haut median 3 Wochen (Bereich 0,9-16 Wochen) ab Behandlungsbeginn. Unter protokolldefinierten Behandlungsrichtlinien gingen die Symptome in den meisten Fällen (87%) innerhalb eines medianen Zeitraums von 5 Wochen nach Therapiebeginn zurück (Bereich 0,6 bis 29 Wochen).

Durch YERVOY[®] induzierter Hautausschlag und Pruritus sollten je nach Schweregrad behandelt werden. Patienten mit einer leichten bis mäßigen (Grad 1 oder 2) Nebenwirkung der Haut können weiter mit YERVOY[®] behandelt werden. Zusätzlich sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen (z. B. mit Antihistaminika). Bei leichtem bis mäßigem Ausschlag oder Pruritus, der 1 bis 2 Wochen anhält und auf topische Corticosteroide nicht anspricht, sollte eine orale Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (z. B. mit Prednison 1 mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff). Bei Patienten mit einer schweren (Grad 3) Nebenwirkung der Haut sollte die nächste geplante YERVOY[®]-Dosis ausgelassen werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die YERVOY[®]-Therapie zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis wieder aufgenommen werden. Aufgrund von einer Nebenwirkung ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss YERVOY[®] dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), und unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie (z. B. mit Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden. Sobald der Ausschlag oder Pruritus unter Kontrolle ist, sollte nach klinischem Ermessen das Ausschleichen des Corticosteroids eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Immunvermittelte neurologische Nebenwirkungen

YERVOY[®] ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet. Patienten können Muskelschwäche aufweisen. Zudem können sensorische Neuropathien auftreten. Eine ungeklärte motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie von > 4 Tagen muss abgeklärt und nichtentzündliche Ursachen wie Krankheitsprogression, Infektionen, metabolisches Syndrom und Arzneimittel sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf YERVOY[®] zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis ausgelassen werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die YERVOY[®]-Therapie zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen. Aufgrund einer Nebenwirkung ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf YERVOY[®] zurückzuführen ist, muss YERVOY[®] dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen gemäß den geltenden Richtlinien zur Behandlung der sensorischen Neuropathie behandelt werden und eine Behandlung mit intravenösen Corticosteroiden (z. B. Methylprednisolon 2 mg/kg/Tag) sollte unverzüglich eingeleitet werden.

Fortschreitende Anzeichen einer motorischen Neuropathie müssen als immunvermittelt betrachtet und entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie muss YERVOY[®], unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathie

YERVOY[®] kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, insbesondere Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose. Patienten können unspezifische Symptome aufweisen, die anderen Ursachen wie Hirnmetastasen oder der zugrunde liegenden Erkrankung ähneln können. Zu den häufigsten Beschwerden gehören Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Symptome können aber auch Gesichtsfeldausfälle, Verhaltensänderungen, Elektrolytstörungen und Hypotonie umfassen. Eine Nebennierenkrise muss als Ursache der Symptome des Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erfahrungen mit einer YERVOY[®]-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt.

Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 YERVOY[®] 3 mg/kg als Monotherapie erhielten, lag der Zeitraum bis zum Auftreten mäßiger bis sehr schwerer (Grad 2-4) immunvermittelter Endokrinopathie zwischen 7 und fast 20 Wochen ab Behandlungsbeginn. Die in klinischen Studien beobachteten Fälle immunvermittelter Endokrinopathie konnten in der Regel durch immunsupprimierende Therapie und Hormonersatztherapie kontrolliert werden.

Sollten Anzeichen einer akuten Nebennierenkrise auftreten, wie z. B. schwere Dehydratation, Hypotonie oder Schock, empfiehlt sich die sofortige intravenöse Verabreichung von Corticosteroiden mit mineralcorticoider Wirkung, und das Vorliegen einer Sepsis oder von Infektionen muss abgeklärt werden. Wenn Anzeichen für eine Nebenniereninsuffizienz, jedoch nicht für eine akute Nebennierenkrise, bestehen, sollten weitere Untersuchungen einschließlich Labortests und bildgebender Verfahren in Betracht gezogen werden. Bevor eine Corticosteroidtherapie eingeleitet wird, kann eine Auswertung der Laborergebnisse zur Einstufung der endokrinen Funktion durchgeführt werden. Wenn die bildgebende Hypophysendiagnostik oder Labortests der endokrinen Funktion Auffälligkeiten ergeben, empfiehlt sich eine kurze hochdosierte Corticosteroidtherapie (z. B. mit Dexamethason 4 mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante YERVOY[®]-Dosis sollte zudem ausgelassen werden (siehe Abschnitt 4.2). Derzeit ist noch unbekannt, ob die Corticosteroidtherapie die Drüsenfunktion wiederherstellt. Zusätzlich sollte eine geeignete Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Diese kann langfristig erforderlich sein.

Sobald die Symptome und Veränderungen der Laborwerte unter Kontrolle sind und sich eine sichtbare Verbesserung des Allgemeinzustands des Patienten zeigt, kann die Behandlung mit YERVOY[®] wieder aufgenommen und das Ausschleichen des Corticosteroids nach klinischem Ermessen eingeleitet werden. Das Ausschleichen sollte über einen Zeitraum von mindestens 1 Monat erfolgen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende, weitere vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die in der Studie MDX010-20 mit YERVOY® 3 mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit YERVOY® 3 mg/kg + gp100-Peptid-Vakzine behandelt wurden, Iritis, hämolytische Anämie, Amylaseerhöhungen, multiples Organversagen und Pneumonitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sollten diese Ereignisse schwerwiegend (Grad 3 oder 4) sein, kann eine unverzügliche hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit YERVOY® erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit YERVOY® ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Infusionsbedingt Reaktionen: Vereinzelt wurde in klinischen Studien über schwere infusionsbedingte Reaktionen berichtet. Bei solchen Reaktionen muss die YERVOY®-Infusion abgebrochen und eine adäquate medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichten oder mäßigen infusionsbedingten Reaktionen können unter strenger Überwachung weiter mit YERVOY® behandelt werden. Eine Vorbehandlung mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Weitere Anforderungen an spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht gegeben.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der nicht mit Hilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird und der voraussichtlich keine inhibitorische oder induktorische Wirkung auf die CYPs oder andere Enzyme des Arzneimittelmetabolismus hat. Daher sind für Ipilimumab keine pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zu erwarten (4.5 der Fachinformation).

Corticosteroide: Die Verwendung systemischer Corticosteroide vor dem Behandlungsbeginn mit YERVOY® sollte vermieden werden, da sie die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von YERVOY® beeinträchtigen könnten. Dennoch können systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva nach dem Beginn der Therapie mit YERVOY® eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden nach dem Behandlungsbeginn mit YERVOY® scheint die Wirksamkeit von YERVOY® nicht zu beeinträchtigen.

Antikoagulantien: Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von YERVOY® zählt, sollten Patienten, die einer gleichzeitigen antikoagulativen Behandlung bedürfen, engmaschig überwacht werden.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) weicht nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ab. Für spezielle Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet gibt die Fachinformation besondere (Warn-)Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendungen wieder.

Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von YERVOY® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. YERVOY® sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht verwendet werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY® wurden nicht an Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion getestet. Bei Patienten mit Transaminase-Spiegeln $\geq 5 \times$ oberer Normgrenzwert oder Bilirubinspiegeln $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert bei Baseline muss YERVOY® mit Vorsicht verabreicht werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Spezielle Patientenpopulationen: Patienten mit okulärem Melanom, primärem ZNS-Melanom und aktiven Gehirnmetastasen waren nicht in die pivotale klinische Studie eingeschlossen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung: Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (außer Vitiligo und angemessen kontrollierten endokrinen Fehlfunktionen wie Hypothyreose) sowie Patienten, die eine systemische Immunsuppression wegen einer bestehenden Autoimmunerkrankung oder zum Erhalt eines transplantierten Organs benötigen, wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Ipilimumab ist ein Verstärker der T-Zellfunktion, der die Immunantwort aktiviert und sich störend auf die immunsupprimierende Therapie auswirken kann, was zur Exazerbation der zugrunde liegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung führen kann. YERVOY® sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden und mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte angewendet werden (4.5 der Fachinformation).

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät: Dieses Arzneimittel enthält pro ml 0,1 mmol (oder 2,30 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden (Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft: Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von YERVOY® bei Schwangeren vor. Endgültige Ergebnisse von tierexperimentellen Reproduktionsstudien liegen noch nicht vor. Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von YERVOY® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht

verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob YERVOY[®] in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Immunglobulinen (IgGs) in die humane Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs weisen eine niedrige orale Bioverfügbarkeit auf. Eine signifikante systemische Exposition des Säuglings ist nicht zu erwarten und es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder erwartet. Da jedoch Nebenwirkungen beim gestillten Kind nicht ausgeschlossen werden können, muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit YERVOY[®] unterbrochen werden soll (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von YERVOY[®], die B-MS für das Inverkehrbringen auferlegt wurden, sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR (2), sowie deutschsprachig im Annex B der SmPC von YERVOY[®] (3), basierend auf dem von B-MS mit dem Zulassungsantrag vorgelegten Risk Management System (Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags, (4)).

Um die Anforderungen des Anhang IV einzuordnen, werden im Folgenden sämtliche Auflagen vorgestellt, abschließend die besonderen Anforderungen des Anhang IV im Detail.

I. Pharmakovigilanzsystem

Das CHMP bestätigt, dass die von B-MS vorgelegte detaillierte Beschreibung des Pharmakovigilanzsystems den behördlichen Anforderungen genügt (Kapitel 2.7 des EPAR, (5)):

The CHMP considered that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the legislative requirements.

II. Risikomanagement-Plan (RMP)

B-MS legte mit dem Zulassungsantrag einen Risikomanagement-Plan (RMP) für YERVOY[®] vor (Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags, (4)). Dieser enthält einen Pharmakovigilanz- und einen Risikominimierungsplan, welche jeweils eine Untergliederung in routinemäßige und zusätzliche Aktivitäten aufweisen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung.
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin erreicht wurde.
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

B-MS verpflichtete sich, die Aktivitäten entsprechend Version 5.0 des RMP durchzuführen, sowie alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP umzusetzen.

II.A Pharmakovigilanz-Plan (Teil des RMP)

• II.A.1 Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten

Die weltweit gesammelten Daten zur Sicherheit von YERVOY® werden in die B-MS-interne Pharmakovigilanz-Datenbank CARES (Corporate Adverse Event Reporting and Evaluation System) aufgenommen. Mithilfe von CARES werden die eingehenden Daten kontinuierlich überwacht und ausgewertet und umgehend an die zuständigen Gesundheitsbehörden weitergeleitet.

• II.A.2 Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten

○ Gezielte Fragebögen

Im Rahmen der systematischen Sammlung von Spontanberichten zu immunvermittelten Nebenwirkungen werden spezielle Fragebögen eingesetzt, welche unter anderem helfen können, die zeit- und fachgerechte Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen zu evaluieren. Die Bögen sind dem Modul 5 beigelegt (6).

○ Studienprogramm

B-MS verpflichtete sich, innerhalb der vorgegebenen Zeit ein definiertes Studienprogramm abzuschließen (s. [Tabelle 3-33](#)).

Tabelle 3-33: Studienprogramm gemäß Pharmakovigilanz-Plan

Beschreibung	Datum der Fertigstellung
Der Zulassungsinhaber soll einen prozess-spezifischen HCP-Assay entwickeln, um die Reinheit des Arzneimittels zu gewährleisten. Methodvalidierung und Vergleich mit dem derzeit genutzten allgemeinen Assay soll durchgeführt und die Ergebnisse nach Beendigung eingereicht werden. Gegebenenfalls reicht der Zulassungsinhaber die entsprechende Änderungsanzeige zum Austausch des allgemeinen Assays gegen einen prozess-spezifischen Assay ein. Hierbei sind auch eine repräsentative Chargendokumentation, Daten zur Methodvalidierung und revidierte Spezifikationen samt einem Vorschlag für Akzeptanzkriterien einzureichen.	31. Dezember 2011
Der Zulassungsinhaber soll eine randomisierte Vergleichsstudie zur Dosierung von Yervoy mit 3 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu 10 mg/kg Körpergewicht durchführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit beim fortgeschrittenen Melanom mit dem Gesamtüberleben als Endpunkt auf der Basis eines mit dem CHMP abgestimmten Protokolls zu prüfen.	Endgültiger Studienbericht: 4. Quartal 2017

Quelle: (3)

II.B Risikominimierungsplan (Teil des RMP)

• II.B.2 Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung

Geforderte Inhalte sind umgesetzt in Fachinformation und Packungsbeilage.

• II.B.1 Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung wurden vereinbart ((2), in der deutschsprachigen Übersetzung des Anhang B der SmPC, (3)):

○ Zusätzliche Kommunikationsmaterialien

B-MS hat sicherzustellen, dass alle Ärzte, bei denen eine Verschreibung von YERVOY® infrage kommt, über eine

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen (a)
- Informationsbroschüre für Patienten einschließlich Patientenkarte (b)

verfügen. Die Schwerpunkthinhalte sind im Folgenden dargestellt:

(a) Informationsbroschüren für den Arzt mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

- Kurze Einführung zu Ipilimumab (Indikation und Zweck dieses Materials).
- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, wie in Kapitel 4.4. der Fachinformation beschrieben:
 - Entzündungen des Gastrointestinaltrakts wie Kolitis, welche zu gastrointestinaler Perforation führen kann
 - Leberentzündungen wie Hepatitis, die zu Leberversagen führen können
 - Entzündungen der Haut, die zu schweren Hautreaktionen wie toxischer epidermaler Nekrolyse führen können
 - Nervenentzündungen, die zu Neuropathien führen können
 - Entzündungen der Organe des endokrinen Systems einschließlich der Nebenniere, Hypophyse und Schilddrüse
 - Augenentzündungen
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Glomerulonephritis, Multiorganversagen)
 - Schwere Infusionsreaktionen
- Informationen darüber, dass Ipilimumab schwere, unter Umständen tödliche Nebenwirkungen in vielen Bereichen des Körpers auslösen kann. Diese sollten so früh wie möglich gemäß der in Kapitel 4.4. der Fachinformation aufgeführten Leitlinien zur Handhabung von immunvermittelten Nebenwirkungen behandelt werden.
- Hinweise auf die Wichtigkeit, die Leberfunktion, sowie TSH-Werte und Anzeichen/Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen vor jeder Behandlung mit Ipilimumab zu untersuchen.
- Hinweise zur Nachbeobachtung von Patienten, da immunvermittelte Nebenwirkungen auch noch lange (ggf. Monate) nach Therapiebeginn auftreten können.
- Eine Erinnerung für den Arzt, Patienten die Informationsbroschüre für Patienten auszuhändigen und sowohl Patienten als auch Pflegepersonal über die Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen und die Wichtigkeit, diese sofort dem behandelnden Arzt zu melden, aufzuklären.

(b) Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte:

- Kurze Einführung zu Ipilimumab und den Zweck dieses Materials.
- Informationen darüber, dass Ipilimumab schwere, unter Umständen tödliche Nebenwirkungen in vielen Bereichen des Körpers auslösen kann, die sofort behandelt werden müssen.
- Eine Aufforderung, den behandelnden Arzt vor Therapiebeginn über alle Vorerkrankungen und Behandlungen zu informieren.

- Eine Beschreibung der Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und dass es wichtig ist, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten, persistieren oder sich verschlimmern.
 - Gastrointestinaltrakt: Durchfall, blutiger Stuhl, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen
 - Leber: Gelbfärbung der Haut oder der Augen
 - Haut: Ausschlag, Quaddelbildung und/oder Abschälen der Haut, Blasen im Mund
 - Augen: Verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Augenschmerzen
 - Allgemein: Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel oder Ohnmachtsanfälle, Dunkelfärbung des Urins, Blutungen, Abgeschlagenheit, Taubheitsgefühle in den Beinen, Armen oder im Gesicht, Verhaltensänderungen wie verminderte Libido, Reizbarkeit oder Vergesslichkeit
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, auftretende Symptome nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selber zu behandeln.
- Einen Hinweis zu dem Link, unter dem die Packungsbeilage auf der EMA-Website zugänglich ist.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die abtrennbare Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen oder Kontakt mit Pflegepersonal vorlegt, z.B. bei medizinischem Notfallpersonal. Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht 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.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risikomanagement-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen (s. Modul 3.4.3). Dieser enthält Aktionspläne zur Durchführung von routinemäßigen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten sowie von routinemäßigen und zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten. Diese Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von YERVOY[®] minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sichern (basierend auf Modul 1.8.2 des Zulassungsantrags, (4)). [Tabelle 3-34](#) gibt die Zusammenfassung des RMP gemäß dem öffentlich zugänglichen EPAR wieder.

Angaben zur Umsetzung des Pharmakovigilanzplans sind der Vollständigkeit halber über Fußnoten in die Zusammenfassung aufgenommen. Die auf die jeweiligen Sicherheitsbedenken bezugnehmenden Passagen der SmPC (routinemäßigen Risikominimierung) sind der Tabelle zu entnehmen. Details zur Umsetzung der zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten (Kommunikationsmaterialien) sind der [Tabelle 3-34](#) nachgestellt.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans, gemäß EPAR

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken:		
<p>Gastrointestinale immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö, Kolitis, GI Perforation)</p>	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV³: Es werden gezielte Fragebögen für GI immunvermittelte Nebenwirkungen eingesetzt, die zu schwerwiegenden Komplikationen wie GI Perforation oder Kolektomie geführt haben.</p> <p>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich GI immunvermittelter Nebenwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>Immunvermittelte gastrointestinale Reaktionen: Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Den medizinischen Fachkräften werden <u>zusätzliche Kommunikationsmittel</u> zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
<p>Hepatische immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Hepatitis)</p>	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV³: Es werden gezielte Fragebögen für hepatische immunvermittelte Nebenwirkungen eingesetzt, die zu schwerwiegenden Komplikationen wie Leberversagen oder Tod geführt haben.</p> <p>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich hepatischer immunvermittelter Nebenwirkungen.</p> <p>Leberfunktionsstörung: Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY[®] wurden nicht an Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion getestet. Bei Patienten mit Transaminase-Spiegeln $\geq 5 \times$ oberer Normgrenzwert oder Bilirubinspiegeln $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert bei Baseline muss YERVOY[®] mit Vorsicht verabreicht werden.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Immunologische Lebertoxizität</p> <p>Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</p>
<p>Die Haut betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Ausschlag, Pruritus)</p>	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV³: Es werden gezielte Fragebögen eingesetzt für dermatologische immunvermittelte Nebenwirkungen mit schwerwiegenden Auswirkungen wie z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich die Haut betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>

Sicherheits- bedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	<p><i>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten- Beobachtungsstudie nach Zulassung</i></p> <p><i>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</i></p>	<p><i>Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</i></p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
<p>Neurologische immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Neuropathie)</p>	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV³: Es werden gezielte Fragebögen eingesetzt für neurologische immunvermittelte Nebenwirkungen mit schwerwiegenden Auswirkungen wie z.B. Guillain-Barre-Syndrom oder schwere Autoimmun-Neuropathie</p> <p>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom)</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich neurologischer immunvermittelter Nebenwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>YERVOY[®] steht im Zusammenhang mit ernsthaften immunvermittelten neurologischen Ereignissen. In klinischen Studien wurde vom Auftreten eines fatalen Guillain-Barre-Syndroms berichtet. Es wurde außerdem von Myasthenia gravis-Symptomen berichtet. Patienten können Muskelschwächen zeigen. Es kann weiterhin eine sensorische Neuropathie auftreten.</p> <p>Unerklärliche motorische Neuropathie, Muskelschwäche oder sensorische Neuropathie, die länger als 4 Tage anhält, muss untersucht werden, und nicht-entzündliche Ursachen wie das Fortschreiten einer Erkrankung, Infektionen, metabolisches Syndrom und medizinische Produkte sollten ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit moderater (Grad 2) Neuropathie (motorisch mit oder ohne sensorische Beteiligung), die wahrscheinlich mit YERVOY[®] in Zusammenhang steht, sollte die geplante Dosis ausgelassen werden. Wenn neurologische Symptome auf den Zustand bei Baseline zurückgehen, kann der Patient die nächste geplante Dosis YERVOY[®] erhalten. Aufgrund von Toxizität ausgelassene Dosen dürfen nicht nachgeholt werden.</p> <p>Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich mit YERVOY[®] in Zusammenhang steht, muss YERVOY[®] dauerhaft abgesetzt werden. Patienten müssen gemäß den institutionellen Richtlinien behandelt werden und es sollte die Verabreichung von intravenösen Corticosteroiden (z.B. Methylprednisolon 2mg/kg/Tag) in Betracht gezogen werden.</p> <p>Fortschreitende Anzeichen motorischer</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>Neuropathie müssen als immunvermittelt angesehen werden und dementsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie, muss YERVOY® dauerhaft abgesetzt werden, ungeachtet der Kausalität.</i></p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 - Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p><i>Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</i></p>
<p>Endokrine immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Hypopituitarismus, Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz)</p>	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p> <p><i>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</i></p> <p><i>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich endokriner immunvermittelter Nebenwirkungen</i></p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><i>Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</i></p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p><i>Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</i></p>
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis, Nephritis, nicht-</p>	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für</i></p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
infektiöse Myokarditis, Pankreatitis, Uveitis)	<p>Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</p>	<p>Toxizitäten dar, einschließlich anderer signifikanter immunvermittelter Nebenwirkungen.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.</p>
Schwere Reaktionen auf die Infusion	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Geplante Studie²: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg/kg gegenüber 10 mg/kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 3 Gegenanzeigen</p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>In klinischen Studien gab es einzelne Fälle von schweren Reaktionen auf die Infusion. Im Falle einer schweren Reaktion auf die Infusion muss die YERVO[®] Y-Infusion abgebrochen werden und eine entsprechende medizinische Therapie verabreicht werden. Patienten mit leichten oder mittelschweren Infusions-Reaktionen können YERVOY[®] unter intensiver Beobachtung erhalten. Eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminen sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen</p>
Wichtige potenzielle Risiken:		
Immunogenität	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe</p>	<p>SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Weniger als 2 % der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die YERVOY[®] in klinischen Studien der Phasen 2 und 3 erhielten, entwickelten Antikörper gegen Ipilimumab. Keiner zeigte eine</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
	<p><i>Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p> <p><i>Zur Verbesserung der Genauigkeit und Empfindlichkeit des Serum ECL Assays zur Feststellung von Antikörpern, das in laufenden und zukünftigen klinischen Studien der Phase 3 angewendet wird.</i></p> <p><i>Die Analyse der Immunogenität wird weiterhin in laufenden und zukünftigen klinischen Studien der Phase 3 durchgeführt werden.</i></p>	<p><i>infusionsbedingte oder peri-infusionale Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktion. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Ipilimumab entdeckt. Insgesamt wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen Antikörperentwicklung und Nebenwirkungen oder Ipilimumab Clearance beobachtet.</i></p>
Abweichungen in der Wirkung bei Frauen ≥ 50 Jahren	<p><i>Analysen von Subpopulationen werden in zukünftigen klinischen Studien durchgeführt.</i></p>	
Fehlende Informationen:		
Pädiatrische Daten	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p> <p><i>Nutzen/Risiko der Verwendung von Ipilimumab in einer pädiatrischen Population werden gemäß der PIP beurteilt.</i></p> <p><i>Überwachung einer laufenden pädiatrischen Studie (CTEP7458/CA184070)</i></p> <p><i>Überwachung von Studien in den PIP</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY[®] bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht beurteilt. Keine Daten verfügbar. YERVOY[®] sollte bei einer pädiatrischen Population nicht angewendet werden.</i></p>
Daten zu Fortpflanzung und Stillzeit	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p> <p><i>Laufende nicht-klinische Studie zu embryofetaler Entwicklung und prä- und postnataler Entwicklung. Die Endergebnisse sind für 1Q2012 avisiert.</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p><i>Es liegen keine Daten zur Verwendung von Ipilimumab bei schwangeren Frauen vor. Die Endergebnisse von Reproduktionsstudien an Tieren liegen noch nicht vor. Human IgG1 durchbricht die Plazentaschranke: Das potenzielle Risiko der Behandlung für den Säugling ist unbekannt. YERVOY[®] wird nicht empfohlen während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die keine effektive Empfängnisverhütung anwenden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.</i></p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Sekretion von IgGs in die Muttermilch ist im Allgemeinen begrenzt und IgGs besitzen eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Es wird keine systemische Belastung des Säuglings erwartet und es werden keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den Säugling erwartet. Aufgrund des Potenzials für Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen muss jedoch eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit YERVOY® verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkung von Ipilimumab auf die Fertilität durchgeführt. Somit ist die Auswirkung von YERVOY® auf männliche und weibliche Fertilität unbekannt.</p>
Daten in ethnischen Gruppierungen	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>Erweiterte PV: Sicherheitsdaten in ethnischen Gruppen werden in der prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung erfasst.</p> <p>Überwachung laufender klinischer Studien</p>	<p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Wirkung ethnischer Herkunft wurde nicht untersucht, da nicht ausreichend Daten von ethnischen Gruppen nicht-europäischer Abstammung vorhanden waren.</p>
Potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p>	<p>SmPC Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Andere Interaktionsarten – Corticosteroide</u></p> <p>Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden bei Baseline, vor Beginn der YERVOY® Therapie, sollte aufgrund der möglichen Beeinträchtigung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirkung von YERVOY® vermieden werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der YERVOY® Therapie verwendet werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von Corticosteroiden nach Beginn der YERVOY® Therapie scheint keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit von YERVOY® zu haben.</i></p>
Schwere Leberfunktionsstörungen	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p><i>Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY® wurden nicht an Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion getestet. Bei Patienten mit Transaminase-Spiegeln $\geq 5 \times$ oberer Normgrenzwert oder Bilirubinspiegeln $> 3 \times$ oberer Normgrenzwert bei Baseline muss YERVOY® mit Vorsicht verabreicht werden.</i></p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><i>Es wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik von Ipilimumab in der pädiatrischen Population oder bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion zu beurteilen.</i></p>
Schwere Nierenfunktionsstörung	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p><i>Sicherheit und Wirksamkeit von YERVOY® wurden nicht an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion getestet. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist, basierend auf den pharmakokinetischen Ergebnissen der Population, keine spezielle Dosisanpassung erforderlich.</i></p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><i>Es wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik von Ipilimumab in der pädiatrischen Population oder bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion zu beurteilen.</i></p>
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmun-	<p><i>Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der</i></p>	<p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
erkrankungen	<i>Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</i>	<i>Patienten mit Autoimmunerkrankungen (die nicht Vitiligo oder eine andere angemessen behandelte endokrine Mangelkrankung wie Hypothyreose ist) in der Krankengeschichte, einschließlich solcher, die aufgrund von vorbestehenden aktiven Autoimmunerkrankungen oder zur Erhaltung von transplantiertem Gewebe systemische Immunsuppressiva-Therapie erhalten, wurden in klinischen Studien nicht ausgewertet. Ipilimumab ist ein T-Zellen-Verstärker, der die Immunreaktion aktiviert (siehe Abschnitt 5.1) und eine Immunsuppressiva-Therapie beeinträchtigen kann, was zu einer Verschlimmerung der zugrunde liegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko der Transplantatsabstoßung führen kann. YERVOY® sollte vermieden werden bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Aktivierung der Immunreaktion möglicherweise lebensbedrohlich sein kann. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Krankengeschichte sollte es nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf individueller Basis mit besonderer Vorsicht angewendet werden.</i>
Langzeitsicherheit	<i>Die vorgeschlagene Studie nach der Zulassung sieht eine Nachbeobachtung der Patienten über mindestens 3 Jahre vor.</i>	
<p>Quelle: (5), eigene Übersetzung <i>1Q: erstes Quartal; GI: Gastrointestinal; IgG: Immunglobulin G; PIP: pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan); PV: Pharmakovigilanz; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)</i> 1: Die Einreichung dieser Studie (CA184-143) ist für Januar 2012 geplant. 2: Diese Studie (CA184-169) wurde am 21.12.2011 beim PEI eingereicht (7). 3: Fragebögen liegen vor und werden eingesetzt (6).</p>		

Angaben zur Umsetzung der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung

Entsprechend den Vorgaben des RMP geht B-MS wie folgt vor, um allen Ärzten, bei denen eine Verschreibung von YERVOY® infrage kommt, die Kommunikationsmaterialien in verständlicher Form zugänglich zu machen.

Format und Inhalt der deutschen Materialien waren mit der nationalen Zulassungsbehörde abzustimmen und wurden vor Marktzulassung vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt (3). Die zusätzlichen Kommunikationsmaterialien sind dem Modul 5 beigelegt (8).

Die RMP Kommunikationsmaterialien sowie die Fachinformation und eine Informationsbroschüre zur Wirkungsweise von YERVOY® werden jeder YERVOY®-Lieferung beigelegt. Somit ist gewährleistet, dass dem behandelnden Arzt grundsätzlich alle Unterlagen für die erforderliche qualitätsgesicherte Anwendung von YERVOY® zur Verfügung stehen.

Die Materialien stehen auf der Produkthomepage YERVOY®.de für Angehörige der Gesundheitsberufe zum Download bereit.

Die Mitarbeiter im Außendienst und die Abteilung für Medizinische Information geben die Kommunikationsmaterialien auf Nachfrage an Angehörige der Gesundheitsberufe ab.

Die Effektivität der Dokumente wird 12 Monate nach YERVOY® Launch in den ersten acht EU-Ländern in einer Befragung überprüft und das Ergebnis in dem dann aktuellen *Periodic Safety Update Report* (PSUR) mit einbezogen (Kapitel 4.1.5 *Effectiveness Assessment of the Communication Tools* des RMP, (4)).

Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen aus dem Pharmakovigilanzplan

Angaben zum Stand der Umsetzung der Maßnahmen aus dem Pharmakovigilanzplan sind der Vollständigkeit halber mittels Fußnoten in die obige Tabelle eingepflegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da die Zielpopulation nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen abweicht.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da die Zielpopulation nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen abweicht.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von YERVOY® (1) entnommen.

Zu 3.4.2

Ergänzend zu den öffentlich zugänglichen Anforderungen des Anhang IV zum EPAR (2) wurde die deutschsprachige Dokumentation des Anhang B der deutschsprachigen SmPC entnommen (3). Für die Einordnung wurde ferner der EPAR konsultiert (5), sowie das Risikomanagementsystem der Zulassungsunterlagen (Modul 1.8.2 der Zulassungsunterlagen, (4)).

Zu 3.4.3

Die Informationen zum Risikominimierungs-Plan sind, wie vorgeschlagen, dem EPAR entnommen (5).

Für die Angaben zur Umsetzung werden B-MS interne Informationen herangezogen.

Die gemäß der Anforderungen entwickelten zusätzlichen Materialien (Kommunikationsmaterialien (8) und gezielte Fragebögen zur Pharmakovigilanz (6)) sind dem Modul 5 beigelegt.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. 07.2011.
- (2) European Medicines Agency (EMA). ANNEX: Anlage IV: Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002213/WC500109301.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2012] 25-07-2011.
- (3) Bristol-Myers Squibb. Anhang 1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2012] 25-07-2011.

- (4) Bristol-Myers Squibb. Module 1.8.2 Risk-Management System 5.0. 2010.
- (5) European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf [letzter Zugriff: 26.01.2012]. 25-07-2011.
- (6) Bristol-Myers Squibb. Fragebögen Ipilimumab. 23-01-2012.
- (7) Bristol-Myers Squibb. Synopse Klinischer Prüfplan CA184-169. 26-09-2011.
- (8) Bristol-Myers Squibb. Zusätzliches Kommunikationsmaterial gemäß Anlage IV EPAR. 2012.