

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (Yervoy®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BORR	Beste Gesamtansprechrte (Best Overall Response Rate)
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DMTR	Dutch Melanoma Treatment Registry
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
irRC	Kriterien zum Ansprechen immunonkologischer Therapien (Immune-related Response Criteria)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mg	Milligramm
mWHO	modifizierte Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der behandelten bzw. randomisierten und behandelten Patienten
NCI CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PK	Pharmakokinetik (Pharmacokinetic)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

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

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D-80636 München
Telefon:	+49 89 12142 - 186
Fax:	+49 89 12142 - 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ipilimumab
Handelsname:	Yervoy®
ATC-Code:	L01XC11

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

Das Immunsystem kann von Tumorzellen gebildete Antigene als körperfremd erkennen und die Tumorzellen angreifen. Entgehen Tumorzellen diesem Verteidigungssystem, kann Krebs entstehen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Krebstherapien machen sich immunonkologische Wirkstoffe wie Ipilimumab die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems zur Krebsabwehr zunutze, um Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören.

Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (CTLA-4)-Inhibitor die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Nivolumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor des Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Rezeptors die Aktivierung der T-Zellen erhält und die T-Zell-vermittelte Eliminierung von Krebszellen verstärkt.

Pembrolizumab ist ein weiterer PD-1-inhibierender Antikörper. Talimogen laherparepvec ist ein gentechnisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus 1, das immunstimulierende Zytokine bildet. V-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B (BRAF)-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) wirken spezifisch direkt auf die Tumorzelle, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorliegt. Cobimetinib und Trametinib wirken über die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hemmung von MEK-Kinasen bei BRAF-V600-Mutation positiven Patienten. BRAF- und MEK-Inhibitoren sollen gemäß S3-Leitlinie in Kombination eingesetzt werden. Alkylanzien (Dacarbazin, Lomustin) hemmen unspezifisch das Zellwachstum.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.4: [...]</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit der Anwendung von Ipilimumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter vor, jedoch keine Langzeitdaten.</p> <p>Es liegen nur sehr begrenzte Daten bei Kindern unter 12 Jahren vor. Deswegen sollte Ipilimumab bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Ipilimumab-Monotherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter, sind die Ärzte dazu angehalten, in Anbetracht der begrenzten verfügbaren Daten, des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Ipilimumab-</p>	nein	18. Januar 2018	C

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, jeden Patienten sorgfältig individuell einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.	13. Juli 2011
YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. ^a	31. Oktober 2013
a) Durch Zulassung von Ipilimumab für Erwachsene, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, entfällt die Spezifikation der Therapielinie.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasiertem) Melanom	Therapie nach Maßgabe des Arztes

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Laut Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) solle es sich bei der Therapie nach Maßgabe des Arztes um eine systemische Therapie handeln und, sofern sinnvoll, sollten u.a. Biomarker (BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Expression) berücksichtigt werden. Laut G-BA seien lediglich Dacarbazin und Lomustin aufgrund der fehlenden Einschränkung der Anwendungsgebiete auf die Anwendung bei Erwachsenen als für Jugendliche zugelassene Arzneimittel anzusehen. Dies entspricht nicht der Ansicht von B-MS, da keiner der jeweiligen Fachinformationen Daten oder spezielle Angaben für Kinder/Jugendliche zu entnehmen sind.

Da die für Erwachsene empfohlenen Arzneimittel für Jugendliche nicht zugelassen sind, bleibt im Versorgungsalltag alleinig die Option, diese Wirkstoffe im Einzelfall im off-label use einzusetzen. Somit könnten grundsätzlich alle für Erwachsene zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel/-kombinationen zum Einsatz und als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) infrage kommen (Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib, Nivolumab+Ipilimumab, Cobimetinib+Vemurafenib, Trametinib+Dabrafenib). Der Hinweis des G-BA, dass bei der Auswahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes u.a. Biomarker (BRAF-Mutationsstatus, PD-L1-Expression) berücksichtigt werden sollten, impliziert, dass auch aus seiner Sicht eine nur für Erwachsene zugelassene Therapie mit BRAF-/MEK- oder PD-1-Inhibitoren als ZVT infrage kommen kann.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Melanoms bei den besonders schutzbedürftigen pädiatrischen Patienten bedingen einige Besonderheiten und Limitationen bei Design und Patientenzahl einer Studie. Folglich liegen keine vergleichenden Daten vor. Ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT war nicht möglich. Indirekte Vergleiche auf Basis der nicht-vergleichenden Daten aus der pädiatrischen Ipilimumab-Studie CA184-178 mit 4 Patienten mit zulassungskonformer Dosierung würden große Unsicherheiten mit sich bringen. Valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab in dieser Population wären diesen Analysen nicht zu entnehmen.

Die Nutzenbewertung basiert daher auf einem Evidenztransfer, der gemäß EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Bezug auf den Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der European Medicines Agency (EMA) eine Extrapolation von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten zulässt. Im Zulassungsverfahren wurde von der EMA ebenfalls ein Evidenztransfer basierend auf nicht-vergleichenden Daten herangezogen.

Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die adäquate Vergleichbarkeit verschiedener Aspekte zwischen der Ausgangspopulation (Erwachsene) und der Zielpopulation (hier: Jugendliche ab 12 Jahren). So sollen u.a. eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegeben sein. Dies wird für Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg anhand nicht-vergleichender Daten aus den Studien CA184-178 und CA184-169 im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Die pädiatrische Studie CA184-178 war einarmig, die Erwachsenen-Studie CA184-169 dagegen eine RCT. Darüber hinaus waren Studiendesign, Endpunkte und deren Operationalisierungen insgesamt vergleichbar. Bis auf Alter, Größe und Gewicht gab es hinsichtlich Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften keine maßgeblichen Unterschiede (Abschnitt 4.3.2.3.2.1 und Anhang 4-E).

Weitere Aspekte im Bezug auf die Vergleichbarkeit zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sind in Modul 4 Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für 3 mg/kg Ipilimumab – Jugendliche 12-17 Jahre und Erwachsene – CA184-178 und CA184-169

Jugendliche 12-17 Jahre CA184-178 3 mg/kg Ipilimumab N = 4	Erwachsene CA184-169 3 mg/kg Ipilimumab N = 362
Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	
Patienten mit Ereignis (n (%))	
2 (50,0)	279 (77,1)
Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	
18,2 (8,9; 18,2)	11,5 (9,9; 13,3)
1-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI) ⁽²⁾	
75,0 (12,8; 96,1)	47,6 (42,4; 52,7)
Verträglichkeit⁽³⁾	
<i>Jegliche UE / UE Grad 3-4 / SUE / Therapieabbruch wegen UE (n (%))</i>	
4 (100,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0) / 1 (25,0)	336 (92,8) / 132 (36,5) / 183 (50,6) / 68 (18,8)
<p>kg = Kilogramm; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der behandelten (CA184-178) bzw. randomisierten und behandelten (CA184-169) Patienten; NCI CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); SUE = Schwerwiegendes UE; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>(1) Median und assoziiertes 2-seitiges 95 %-KI berechnet nach Brookmeyer und Crowley.</p> <p>(2) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern. Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation berechnet.</p> <p>(3) Die UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 90 Tage nach der letzten Behandlung (CA184-178) bzw. der letzten Behandlung der Induktionsphase (oder bis zur ersten Behandlung der Re-Induktionsphase, je nachdem was zuerst eintritt) (CA184-169) erhoben. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0 (CA184-178) bzw. Version 18.1 (CA184-169). Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte nach NCI CTCAE, Version 3.0.</p>	

Anhand der pädiatrischen Studie CA184-178 und der Erwachsenen-Studie CA184-169 konnte ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Ipilimumab in der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg zwischen den beiden Populationen gezeigt werden. Damit ist die Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA erfüllt.

Auch die EMA zog in diesem Fall einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf jugendliche Patienten heran. Die grundsätzliche Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab bei diesen Patientenpopulationen wurde dabei bestätigt:

“Although limited data is presented on paediatric patients who were treated with ipilimumab, an anti-tumour activity in terms of BORR, SD and PFS can be observed in the studies of

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

paediatric patients with advanced melanoma. Together with the PK results and efficacy data in the proposed dose in adult patients in the same clinical setting, it is considered acceptable to extrapolate the clinical benefit to the paediatric population with a similar course of disease and prognosis as for the adult population. Given the mechanism of action of ipilimumab and the overlapping PK exposures in paediatric and adult patients, it is very likely that paediatric patients may derived the same beneficial treatment effect as for adults and hence, the CHMP has agreed to a paediatric indication for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adolescents 12 years of age and older.”

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasiertem) Melanom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Nicht-vergleichende Studien sind der Evidenzstufe IV zuzuordnen (§ 11, 2. Kapitel der Verfo G-BA) und damit eher von nicht sehr hoher Aussagekraft. Für die Beurteilung der Aussagekraft der Studie CA184-178 sind allerdings die Besonderheiten des Anwendungsgebiets zu berücksichtigen. Die pädiatrische Patientenpopulation ist im Hinblick auf die Arzneimittel-Entwicklung und -Prüfung in klinischen Studien ein besonders schutzbedürftiges und sehr

heterogenes Patientenkollektiv. Viele der im Körper ablaufenden Prozesse befinden sich bei pädiatrischen Patienten noch in Reifungs- und Entwicklungsstadien, welche sich je nach Alter stark voneinander unterscheiden können und durch die Gabe von Arzneimitteln irreversibel geschädigt werden können. Daher soll in pädiatrischen Studien die Patientenanzahl möglichst gering gehalten werden. Im Falle des fortgeschrittenen Melanoms bedingt zudem die Seltenheit der Erkrankung in der pädiatrischen Patientenpopulation erhebliche Rekrutierungsprobleme. Diese führten auch zur vorzeitigen Beendigung der Studie CA184-178. Statt 30 geplanten Patienten wurden nur 14 Patienten eingeschlossen, davon 4 Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung von 3 mg/kg Ipilimumab. Die Änderung der Patientenzahl wurde vom Pädiatrieausschuss der EMA genehmigt. De facto ist die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) in diesem Anwendungsgebiet somit unmöglich. Nach der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 soll eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, vermieden werden. Weitere Studien oder Studien höherer Evidenzstufe mit Ipilimumab im diesem Anwendungsgebiet sind daher auch zukünftig nicht mehr zu erwarten.

Für die Beurteilung der Aussagekraft der Studie ist zu berücksichtigen, dass diese nach ICH/GCP-Richtlinien durchgeführt und durch ein unabhängiges Datenkontrollkomitee monitoriert wurde. Die Tumorbeurteilungen sind nach den modifizierten Kriterien der WHO (mWHO) und den definierten immune-related Response Criteria (irRC) erfolgt. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns zwar nicht beurteilt, aber anhand der Studiendokumente (klinischer Studienbericht, statistischer Analyseplan und Studienprotokoll), der Studienregistereinträge und der Publikation zur Studie wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder auf sonstige Faktoren, die die Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflussen könnten, identifiziert. Die Studie wurde von der EMA im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans zu Ipilimumab als ethisch vertretbar und angemessen anerkannt und zur Zulassung herangezogen. Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte ist die Aussagekraft der pädiatrischen Studie folglich als den für diese Analyse gestellten Anforderungen entsprechend einzustufen.

Für den Evidenztransfer werden Daten der Erwachsenen-Studie CA184-169 herangezogen. Die auch im Zulassungsverfahren zur Verträglichkeit herangezogenen Ergebnisse spiegeln einen aktuellen Erkenntnisstand zur Anwendung von Ipilimumab bei Erwachsenen wider. Die Studie ist zudem hinsichtlich Studienablauf, Studienpopulation – mit Ausnahme von Alter, Größe und Gewicht – sowie den untersuchten Dosierungen, Endpunkten und deren Operationalisierungen vergleichbar mit der pädiatrischen Studie. Die Studie CA184-169 ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde RCT und damit der Evidenzstufe Ib gemäß der VerFO des G-BA zuzuordnen. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist die Aussagekraft der Studienergebnisse demnach als sehr hoch zu beurteilen. Die sehr hohe Aussagekraft der Ergebnisse für Erwachsene führt zu einer hohen Aussagekraft des Evidenztransfers und folglich zu einer höheren Aussagekraft der Nachweise für die relevante Population der Jugendlichen ab 12 Jahren gegenüber einer alleinigen Betrachtung der Ergebnisse der Jugendlichen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant bzw. für den Evidenztransfer relevant (ausgenommen Endpunkte der Kategorie Morbidität und Lebensqualität für die keine Ergebnisse aus der pädiatrischen Studie CA184-178 vorlagen), sodass die vorgelegten Ergebnisse für Jugendliche und Erwachsene und dem darauf basierenden Evidenztransfer zusammengenommen der höchstmöglichen Aussagekraft für die vorliegende Fragestellung entsprechen und die bestverfügbare Evidenz darstellen.

Die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie CA184-169 sind im Rahmen des Evidenztransfers gut auf Jugendliche ab 12 Jahren im deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Beschreibung des Zusatznutzens

Der Wirkmechanismus und die Pharmakokinetik von Ipilimumab, das Erkrankungsbild des malignen Melanoms sowie das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ipilimumab ist für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene vergleichbar. Damit ist die Voraussetzung der adäquaten Vergleichbarkeit für einen Evidenztransfer gemäß dem Entwurf des „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA und des G-BA (mit Ausnahme der Darstellung vergleichender Ergebnisse, die aus den oben genannten Gründen nicht vorgelegt wurden) erfüllt.

Die EMA bestätigte eine Vergleichbarkeit der o.g. Aspekte zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen, welche im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation ebenfalls wichtige Kriterien für den Evidenztransfer darstellten (siehe oben).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Ipilimumab bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom, da sich unter Ipilimumab für Jugendliche ein positives Wirksamkeitsprofil bei akzeptabler Verträglichkeit vergleichbar zu Erwachsenen zeigte und aufgrund dessen die Zulassung als erstes Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms explizit für diese besondere Patientenpopulation erfolgte. Damit steht erstmalig ein geprüfetes Arzneimittel mit Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation zur Verfügung und es handelt sich insgesamt um eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

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

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

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

YERVOY® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Nutzenbewertung ausschließlich für jugendliche Patienten ab 12 Jahren. Somit lautet die Zielpopulation:

Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

Die Ursachen und die Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sowie die Histologie, die betroffenen Körperstellen, die Tumordicke, das Stadium bei Erstdiagnose, die prognostischen Faktoren und die Stadienabhängigkeit des Outcomes unterscheiden sich nicht maßgeblich zwischen Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

Auch die EMA hat im Rahmen der Zulassung von Ipilimumab für die pädiatrische Patientenpopulation einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf jugendliche Patienten herangezogen, womit eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und des Erkrankungsbildes in diesen Patientenpopulationen auch seitens der Zulassungsbehörde bestätigt wurde:

“Melanomas in adolescent patients, usually defined as patients from 11 to 19 years, behave similarly to melanoma in adults [...]. [...] Risk factors between adult and paediatric melanomas are similar [...]. [...] Therefore, [...], disease, prognosis and treatment of adolescents is considered similar to melanoma in adults.”

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bislang steht keiner der vorrangig – für die Therapie von erwachsenen Melanom-Patienten - empfohlenen Wirkstoffe als zugelassenes Arzneimittel für die Patientengruppe der Jugendlichen zur Verfügung. Lediglich das nachrangig empfohlene Chemotherapeutikum Dacarbazin ist nicht ausschließlich für Erwachsene zugelassen.

Somit gab es für Jugendliche bislang keine Möglichkeit einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit explizit für diese Patientengruppe zugelassenen Arzneimitteln und dementsprechend keine qualitativ hochwertige Erfahrung aus klinischen Studien hinsichtlich der Anwendung der Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet. Es blieb die einzige Möglichkeit, die für Erwachsene im Anwendungsgebiet zugelassenen und gemäß Leitlinien vorrangig empfohlenen Arzneimittel im off-label use einzusetzen.

Basierend auf den Ergebnissen zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab aus den pädiatrischen Studien CA184-178 und CA184-070 sowie auf einem Evidenztransfer der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen auf pädiatrische Patienten erteilte die EMA nun auch für Jugendliche ab 12 Jahren die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms ab der ersten Therapielinie. Damit steht erstmalig ein geprüftes und zugelassenes Arzneimittel mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil und Erkenntnissen zur richtigen Dosierung und Anwendung in dieser Indikation für diese besondere Patientenpopulation zur Verfügung. Auch jugendlichen Patienten wird somit die Chance auf ein Langzeitüberleben durch eine Therapie mit einem zugelassenen Arzneimittel eröffnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	1 – 2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Nicht quantifizierbar	1 – 2
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	59.348,68 (59.064,68 + 284,00)	59.348,68 bis 118.697,36

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
59.348,68 bis 118.697,36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	59.348,68 (59.064,68 + 284,00)	59.348,68 bis 118.697,36
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
59.348,68 bis 118.697,36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-die-rung ^a	Kurz-bezeichnung				
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Cobimetinib+ Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	144.773,44 (144.773,44 + 0)	144.773,44 bis 289.546,88
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	85.403,07 (85.403,07 + 0)	85.403,07 bis 170.806,14
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Dabrafenib+ Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	142.563,65 (142.563,65 + 0)	142.563,65 bis 285.127,30
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Dacarbazin	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	4.836,33 (3.459,33+ 1.377,00) bis 13.071,30 (6.186,30+ 6.885,00)	4.836,33 bis 26.142,60

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Lomustin ²⁾	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	694,81 (694,81 + 0) bis 1.158,02 (1.158,02 + 0)	694,81 bis 2.316,04
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Nivolumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	60.466,64 (58.620,64+ 1.846,00)	60.466,64 bis 120.933,28
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Nivolumab+ Ipilimumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	110.178,28 (108.190,28+ 1.988,00)	110.178,28 bis 220.356,56
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Pembrolizumab	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	80.437,03 (79.230,03+ 1.207,00)	80.437,03 bis 160.874,06
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Talimogen laherparepvec	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	36.891,66 (36.891,66 + 0) bis 147.566,64 (147.566,64 + 0)	36.891,66 bis 295.133,28
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Trametinib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	57.160,58 (57.160,58 + 0)	57.160,588 bis 114.321,16
C	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	Vemurafenib	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom	73.445,30 (73.445,30 + 0)	73.445,30 bis 146.890,60

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro¹⁾	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
<p>GKV = Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.</p> <p>2) Lomustin wird laut Zulassung in der Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht benennen. Die Kostendarstellung erfolgt daher nur für den Wirkstoff Lomustin. Die tatsächlichen Therapiekosten für Lomustin sind bei zulassungskonformer Anwendung höher.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt.

Die Behandlung mit Ipilimumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten klinischen Praxis durchgeführt werden.

Ipilimumab ist im Kühlschrank (2° C bis 8° C) zu lagern, nicht einzufrieren sowie in der Originalpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort verwendet werden, eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden nach Anbruch wurde bei Lagertemperaturen von 25° C und 2° C bis 8° C nachgewiesen.

Ipilimumab darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Patienten müssen während der Behandlung mit Ipilimumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen empfohlen, ebenso wie Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Für Kinder- und Jugendliche, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät, Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Vemurafenib, Patienten mit sequenzieller Anwendung von Vemurafenib, Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Ipilimumab sind in der Anlage II der SmPC hinterlegt. Bristol-Myers Squibb setzt zusätzliche Kommunikationsmaterialien zur Risikominimierung entsprechend der Anforderungen um:

- Informationsbroschüre für den Arzt: Diese Broschüre macht den Arzt mit der Wirkweise von Ipilimumab bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen und ihre Symptome auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

Um zusätzliche Informationen bezüglich Sicherheit in der pädiatrischen Population zu erhalten, ist die Teilnahme am Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) vorgesehen.