

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.11.2013

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 5 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 11 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 15 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 19 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 22 |

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 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 (Definition des G-BA) |
| BRAF | V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (Genname) |
| bzgl. | bezüglich |
| CHMP | Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) |
| CTLA-4 | zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen-4 |
| DTIC | Dacarbazin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| H2hH | Abkürzung für die verwendete Methode des direkter Vergleichs einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle (<i>Head to historical Head</i>) |
| HRQoL | Gesundheitsbezogen Lebensqualität (<i>Health Related Quality of Life</i>) |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LFT | Leberfunktionstest |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| RR | Relatives Risiko |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>) |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| UEA | Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben |
| TNM | Stadieneinteilung von malignen Tumoren: Tumor, Nodulus, Metastase |
| 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 0 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Das Immunonkologikum Ipilimumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers und damit den physiologischen Eliminierungsprozess von Krebszellen verstärkt.

Erreicht wird dies durch die therapeutische Blockade von CTLA-4 (zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen-4) auf aktivierten T-Lymphozyten. Hierdurch wird die, eigentlich inhibitorische, Signalvermittlung über CTLA-4 verhindert. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung und Proliferation antigenspezifischer T-Lymphozyten und deren Infiltration in den Tumor, wodurch der Tumorzelltod erreicht werden kann.

Die Tumorbekämpfung durch Ipilimumab erfolgt somit indirekt, indem der erworbene zelluläre immunologische Schutzmechanismus bei erfolgter Tumorantigenerkennung verstärkt wird und auf diese Weise die antitumorale Wirksamkeit entfaltet.

Im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms sind neben Ipilimumab noch die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie das Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) zugelassen. Deren Wirkmechanismen unterscheiden sich substantiell von Ipilimumab. DTIC hemmt unspezifisch das Zellwachstum. Zielgerichtete Therapien wie Vemurafenib und Dabrafenib attackieren die Tumorzellen, bei denen eine BRAF-V600E-Mutation vorliegt. Ziel beider Substanzklassen ist also die Zerstörung Tumorzellen während Ipilimumab über die Verstärkung der Immunreaktion des Körpers antitumoral wirken kann.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. | 31.10.2013 | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--------------------------------------|
| YERVOY [®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. | 13.07.2011 |

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 | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | Dacarbazin |
| B ¹ | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | <i>Vemurafenib</i> |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
1: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib für die BRAF-V600-Mutation positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt.

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

In dem Beratungsgespräch am 31. Juli 2013 (2013-B-047) hat der G-BA für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben, DTIC als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt.

Für BRAF-V600-Mutation negative Patienten verbleiben bislang lediglich palliative Therapieoptionen. Die S3-Leitlinien führen aus, dass DTIC die am häufigsten genutzte Therapieoption ist und damit als Standardtherapeutikum gilt, allerdings nur geringe Ansprechraten (5-12 %) und keinen Nachweis auf Verlängerung des Gesamtüberlebens (Empfehlungsgrad 0) hat. In der Beschlussfassung zu Vemurafenib bezeichnete der G-BA eine Therapie mit DTIC

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

folglich als palliativ. In diesem Sinne kann DTIC für BRAF-V600-Mutation-negative Patienten als ZVT angesehen werden.

Für BRAF-V600-Mutation-positive Patienten wird Vemurafenib in aktuellen nationalen Leitlinien mit Empfehlungsgrad A und Evidenzgrad 1b empfohlen. Der vom G-BA für Vemurafenib festgestellte beträchtliche Zusatznutzen lässt die Schlussfolgerung zu, dass Vemurafenib der derzeitige Standard bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten ist. Vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib wird Vemurafenib als alternative ZVT dargestellt.

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)

Der Zusatznutzen gegen DTIC wird aus einem Vergleich der zusammengeführten patientenindividuellen Daten aus vier RCT der Phase II und III (CA184-004, CA184-022, MDX010-008, MDX010-020) und zwei retrospektiven Studien (CA184-332 und CA184-338) zu Ipilimumab im Anwendungsgebiet (3 mg/kg Körpergewicht) gegen patientenindividuelle Daten einer RCT der Phase III zu DTIC (CA184-024) abgeleitet, im Folgenden bezeichnet als „Direkter Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ und abgekürzt als H2hH (*Head to historical Head*).

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität bestätigen für die Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, dass Ipilimumab eine Chance auf Langzeitüberleben ermöglicht, unabhängig von einer Vorbehandlung: Auch im hinzukommenden Anwendungsgebiet zeigt der H2hH die erhebliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Ipilimumab durch die „dramatische“ Verbesserung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR = 0,48 (95 % KI: 0,37; 0,64)). Das bestätigt den Zusatznutzen bei vorbehandelten Patienten gegenüber BSC (HR = 0,66 (0,51; 0,87)) und spiegelt sich in der annähernden Verdopplung des 1- und 2-Jahresüberlebens gegenüber DTIC bzw. BSC in den Einzelstudien wieder.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) können Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahlen ausschließlich deskriptiv dargestellt werden. Die berichteten Änderungen von Baseline zu Woche 12 für Ipilimumab und DTIC liegen in einem ähnlichen Rahmen und erlauben es nicht, von einem patientenrelevanten Unterschied in der Veränderung der HRQoL unter den Therapien auszugehen.

Bzgl. des patientenrelevanten Endpunkts Verträglichkeit zeigte der H2hH zwischen Ipilimumab und DTIC keine signifikanten Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (UEA), dies weder im relativen Risiko (RR) für die Inzidenzraten (RR UE=1,06 (0,67; 1,9), RR SUE=0,94 (0,44; 1,78), RR UEA=0,86 (0,20; 2,41)) noch im Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zum ersten Ereignis (HR UE=1,00 (0,65; 1,54), HR SUE=0,95 (0,48; 1,90), HR UEA=0,90 (0,27; 2,98)). Der deskriptive Vergleich der Einzelergebnisse der Studien bestätigt dieses Bild. Zur klinischen Einordnung sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile, deren Behandelbarkeit und Reversibilität zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib wurden auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet. Dieser Vergleich bezieht sich auf die Subgruppe der erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib zum Schnittpunkt ohne Zensurierung der Crossover-Patienten in der BRIM3 Studie (HR von 1,30 (95%KI:0,84 - 2,01). Sensitivitätsanalysen bzgl. der unterschiedlichen Zeitschnitte und Crossover-Patienten bestätigten den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (HR zwischen 0,72 und 1,09).

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die UE, SUE und UEA zwischen Ipilimumab und Vemurafenib (RR UE=0,98 (0,62; 1,56), RR SUE= 0,46 (0,20; 1,04), RR UEA= 0,65 (0,13; 3,26)).

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 | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | Ja |
| B ² | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | <i>Nein</i> |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. 1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV 2: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib für die BRAF-V600-Mutation positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Am 31.10.2013 hat die Europäische Kommission (EC) die Zulassungserweiterung von Ipilimumab genehmigt, so dass Ipilimumab als Induktionstherapie in der Dosierung 3mg seither im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms auch bei therapienaiven Patienten eingesetzt werden kann. Hiermit wird ein kritischer medizinischer Bedarf gedeckt: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom können nun den S3 Leitlinien entsprechend – ohne dass eine andere (chemotherapeutische) Therapie vorangehen muss – frühestmöglich im Krankheitsverlauf Ipilimumab erhalten.

Die Zulassungserweiterung erfolgte anhand der Daten aus zwei retrospektiven einarmigen Phase-IV-Studien mit therapienaiven Patienten sowie anhand gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien mit chemotherapienaiven Patienten, die mit 3mg / kg (Induktionsregime/ Monotherapie) behandelt wurden.

Die 1-Jahresüberlebensraten lagen bei 59,5 % (50,1; 67,8) und 49,3 % (35,6; 61,6) in den retrospektiven Beobachtungsstudien (2-Jahresdaten liegen noch nicht vor). Die 1- und 2-Jahresüberlebensraten bei chemotherapienaiven Patienten (n = 78) aus gepoolten klinischen Phase-II- und -III-Studiendaten betragen 54,1 % (42,5; 65,6) bzw. 32,0 % (20,7; 42,9) Das Nebenwirkungsprofil von therapienaiven und vorbehandelten Patienten wurde von der CHMP als vergleichbar eingestuft.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im hinzukommenden Anwendungsgebiet gegenüber den ZVT liegen nicht vor.

Der Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC wird mit einem H2hH unter Verwendung einer Propensity Score Analyse hergeleitet. Dieser H2hH vom Evidenzgrad III hat die adäquate, vom IQWiG geforderte Qualität hinsichtlich interner und externer Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz sodass ein Hinweis in der Nutzenbewertung abgeleitet werden kann.

Die Voraussetzungen für die Herleitung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegen DTIC auf Basis der H2hH sind erfüllt, da die gezeigte Verdoppelung der Lebensraten einen „dramatischen Effekt“ darstellt. Ipilimumab bietet im hinzukommenden Anwendungsgebiet – erstmalig insbesondere für die BRAF-V600-Mutation-negativen Patienten - die Chance auf Langzeitüberleben. Die Definition zum „dramatischen Effekt“ im IQWiG Methodenpapier 4.0 trifft im vorliegenden Fall zu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der erhebliche Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC beruht auf der „dramatischen“ Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die sich in der Verlängerung des medianen Überlebens gegenüber DTIC (HR 0,48; 95%KI:0,37; 0,64) wie vormals gegenüber BSC (HR von 0,66 (95 % KI:0,51; 0,87) zeigt und durch eine einarmige Metaanalyse zum Langzeitüberleben nach Behandlung mit Ipilimumab 3mg unterstrichen wird.

Berichtete Daten zur Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit belegen keinen geringeren oder größeren Schaden von Ipilimumab gegenüber DTIC.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wird ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis der Methode nach Bucher durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien nicht verfügbar sind. Dieser Vergleich bezieht sich auf die Subgruppe der BRAF-V600-Mutation-positive Patienten.

Die bewertete Studie BRIM3 vom Evidenzgrad Ib und der H2hH vom Evidenzgrad III erfüllen die adäquate, vom IQWiG geforderte Qualität hinsichtlich interner und externer Validität, klinischer Relevanz, statistischer Signifikanz, Datenqualität und interner Konsistenz, sodass im indirekten Vergleich einen Anhaltspunkt in der Nutzenbewertung ableitgeleitet werden kann.

Der indirekte Vergleich fand keinen Zusatznutzen bzw. keinen geringeren oder größeren Schaden von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib hinsichtlich der untersuchten Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit.

Gemäß der Leitlinien soll eine Therapieentscheidung bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen nicht auf Basis des Mutationsstatus, sondern in Abhängigkeit von Tumorlast und Progression getroffen werden. Welche Therapieoption für einen Patienten zu welchem Zeitpunkt also die geeignete ist, um in einem eventuell auch sequentiellen Therapiealgorithmus die beste Chance auf ein Langzeitüberleben zu haben, kann nur patientenindividuell entschieden werden.

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

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

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

Die Zulassungserweiterung umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben.

Der Begriff „fortgeschritten“ beinhaltet sowohl eine therapeutische Komponente („nicht resezierbar“) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema („metastasiert“). Aus klinischer Sicht befinden sich alle Patienten im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Der Begriff „fortgeschrittenes Melanom“ umfasst demnach Patienten im Stadium III oder IV, die nicht mehr im Sinne eines kurativen Ansatzes R0-resezierbar sind.

Weiterhin handelt es sich um Patienten, die zuvor keine Therapie erhalten haben.

Eine Vorbehandlung im engeren Sinne wird durch eine systemische anti-neoplastische Therapie definiert. Das IQWiG vertritt allerdings in der ersten Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 27.04.2012 eine weitergefasste Auffassung des Begriffes der Vortherapie – der der G-BA in seiner Beschlussfassung am 02.08.2012 folgt – und nach der eine Vortherapie auch eine Operation oder eine andere supportive Therapie des Melanoms ist.

Um die mit der Zulassungserweiterung von Ipilimumab hinzukommende Population von der aus der bereits erfolgten Nutzenbewertung abzugrenzen und in der Definition der Populationen konsistent zu bleiben, wird bei Herleitung der Patientenzahl der Interpretation von IQWiG und G-BA gefolgt.

Die Zielpopulation umfasst demnach sämtliche Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die bislang keinerlei Behandlung erfahren haben, also neu-diagnostiziert sind.

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,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für BRAF-V600-negative Patienten im Stadium III/IV, die nicht mehr kurativ R0-resezierbar sind, besteht die Indikation zur systemischen Therapie. Mangels einer Therapieoption, die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bewirken kann, galt DTIC bislang trotz geringer Ansprechraten (5-12 %) als Standardtherapeutikum. Als Alternative zu dieser - vom G-BA in seiner Beschlussfassung zu Vemurafenib als „palliativ“ bezeichneten - Therapieoption empfehlen die Leitlinien lediglich den Einschluss der Patienten in klinische Studien. Aufgrund der ausgesprochen schlechten Prognose im fortgeschrittenen Stadium besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf für diese Patienten, die mit der Zulassungserweiterung von Ipilimumab erstmalig eine effektive Behandlung erhalten können.

Bei BRAF-V600-positiv getesteten Tumoren empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit BRAF-Inhibitoren. Zugleich besteht gemäß der S3-Leitlinie auch hier therapeutischer Bedarf, der mit Ipilimumab gedeckt wird. Ipilimumab wirkt unabhängig von Vortherapien und Mutationsstatus. Entsprechend empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie die Prüfung einer frühzeitigen Behandlung mit Ipilimumab auch bei BRAF-V600-positiven Patienten mit niedriger Tumormass und/oder langsamer Progression.

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 3.2.3)

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen | 504 |
| B ² | Neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen mit BRAF-V600-Mutation-positiv ² | 207 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV
 2: da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib für die BRAF-V600-Mutation positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt

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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Die Patientengruppe (GKV), für die ein erheblicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen gegenüber DTIC besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Immuntherapie mit Ipilimumab infrage kommt. Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit vor Behandlungsbeginn keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit erfolgen, auch nicht durch weitere Biomarker wie die Phänotypen HLA-A2*0201 oder BRAF-V600E. Alle Patienten im Indikationsgebiet, für die eine Immuntherapie indiziert ist, haben nach derzeitigem Wissen die gleiche Chance auf einen Therapieerfolg mit Ipilimumab.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der möglichen ZVT Vemurafenib wurde auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet. Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben) sowie Verträglichkeit fand sich kein Unterschied zwischen Ipilimumab und Vemurafenib für therapienaive BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 | | | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | erheblich | 504 |
| B ² | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | kein Zusatznutzen | 207 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV

2: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib für die BRAF-V600-Mutation positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt.

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 | | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | 91.788,08 ² | 46.261.192,32 ² |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV
 2: Die Jahrestherapiekosten entsprechen der einmaligen Induktionstherapie mit maximal vier Infusionen, es handelt sich nicht um jährlich wiederkehrenden Kosten

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 |
| 46.261.192,32 ^a |
| a: Die Jahrestherapiekosten entsprechen der einmaligen Induktionstherapie, es handelt sich nicht um jährlich wiederkehrenden Kosten |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 | | | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | 91.788,08 ² | 46.261.192,32 ² |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV
 2: Die Jahrestherapiekosten entsprechen der einmaligen Induktionstherapie mit maximal vier Infusionen, es handelt sich nicht um jährlich wiederkehrenden Kosten

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 |
| 46.261.192,32 ¹ |
| 1: Die Jahrestherapiekosten entsprechen der einmaligen Induktionstherapie, es handelt sich nicht um jährlich wiederkehrenden Kosten |

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| B | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | Dacarbazin | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben | 6.330,27 | 3.190.456,08 |
| B ² | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen¹ Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | <i>Vemurafenib</i> | <i>Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben</i> | <i>131.600,69</i> | <i>27.241.341,94³</i> |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1: definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV

2: Da aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist, wird vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib für die BRAF-V600-Mutation positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt.

3: Die Abweichung kommt durch einen Rundungseffekt zustande.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Behandlung mit Ipilimumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Die Zubereitung der Infusion sollte durch geschultes Personal und unter Einhaltung besonderer Anforderungen an die Infrastruktur (insbesondere die aseptische Durchführung) erfolgen.

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 Lager-temperaturen 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 beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter 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 LFT als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Für Kinder- und Jugendliche, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, Patienten mit kontrollierter Natriumdiät, Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit fasst die Fachinformation besondere (Warn-) Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zusammen.

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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage/Antwort - Format verfasst, macht den Arzt mit der Wirkweise von Ipilimumab bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. 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.