

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

Ipilimumab (YERVOY[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 B

*Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen
[, die zuvor noch keine 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	3
Verzeichnis eigener Tabellen	4
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	89
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	104
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	114
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	114
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-9: 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).....	76
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (14).....	24
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht und Altersgruppen (pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43, Deutschland 2007-2008 (38)	28
Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C43, Deutschland 1999-2008 (38).....	29
Abbildung 3-4: Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2003-2010, GEKID (39)	31
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zu BRAF-Mutationen bei malignem Melanom	48
Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom in Deutschland.....	51

Verzeichnis eigener Tabellen

Tabelle 3-A: Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der fünf Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO, Position B-MS	11
Tabelle 3-B: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms.....	19
Tabelle 3-C: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (alle Stadien) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004 ¹	30
Tabelle 3-D: Malignes Melanom – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2010, GEKID	32
Tabelle 3-E: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten.....	32
Tabelle 3-F: Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 und 2012, RKI.....	33
Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten	34
Tabelle 3-H: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten	34
Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2008 und 2012, RKI.....	35
Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten.....	36
Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Tumorregister München, Daten für die Jahre 1998-2007	39
Tabelle 3-L: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2010 auf Basis von GEKID-Daten	40
Tabelle 3-M: Schätzung der Inzidenz des fortgeschrittenen malignen Melanoms (Stadium III und IV) in 2010 auf Basis von GEKID-Daten	41
Tabelle 3-N: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Tumorregister München, Daten für die Jahre 1998-2012	42
Tabelle 3-O: Zusammenfassende Darstellung der Berechnung der Zielpopulation	44
Tabelle 3-P: Suche in PubMed: BRAF-Mutationen bei malignem Melanom	47
Tabelle 3-Q: Suche in PubMed: Resezierbarkeit bei malignem Melanom.....	49
Tabelle 3-R: Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten von Ipilimumab aus GKV-Perspektive	63
Tabelle 3-S: Berechnung der realen Arzneimittelkosten von Ipilimumab als parenterale Zubereitung aus GKV-Perspektive	64
Tabelle 3-T: Berechnung der Arzneimittelkosten von Dacarbazin aus GKV-Perspektive.....	65
Tabelle 3-U: Berechnung der Arzneimittelkosten von Vemurafenib aus GKV-Perspektive ..	65
Tabelle 3-V: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung der Versorgungsanteils (Abrechnung als Fertigarzneimittel plus Herstellungspreis).....	84

Tabelle 3-W: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils (Abrechnung als parenterale Zubereitung)	85
Tabelle 3-X: Angaben zum dauerhaften Absetzen von Ipilimumab gemäß Fachinformation (1).....	91
Tabelle 3-Y: Angaben zum Auslassen einer Dosis Ipilimumab gemäß Fachinformation (1)	92
Tabelle 3-Z: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	103
Tabelle 3-AA: Zusammenfassung des RMP gemäß dem öffentlich zugänglichen EPAR (Stand 19.11.2011).....	104

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (Genname)
BSC	Best Supportive Care, i. S. v. Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTIC	Dacarbazin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp100	Glykoprotein 100 (Vakzin)
HR	Hazard Ratio
i.e.S.	im engeren Sinne
i.w.S.	im weiteren Sinne
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>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
NRAS	Neuroblastoma Ras Viral Oncogene Homolog (Genname)
ORR	Objektive Ansprechrage
PR	Partielles Ansprechen, Teilremission (<i>Partial Response</i>)
pTN	Pathologische Stadieneinteilung von malignen Tumoren: Tumor, Nodulus
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikominimierungsplan (<i>Risk Management Plan</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SEER	Surveillance Epidemiology And End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
Stat. BA	Statistisches Bundesamt
TNM	Stadieneinteilung von malignen Tumoren: Tumor, Nodulus, Metastase
UV	Ultraviolettstrahlung
VerfO-GBA	Verfahrensordnung (i. S. der 5. Kapitels) des Gemeinsamen Bundesausschusses
VO	Verordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch vom 31.07.2013 als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Ipilimumab beim Einsatz für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom (neues Indikationsgebiet) Dacarbazin bestimmt.

Bristol-Myers Squibb (B-MS) folgt der Festlegung der Geschäftsstelle des G-BA zur ZVT für den Nachweis des medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzen von Ipilimumab mit folgender Ergänzung: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die vom G-BA bestimmte ZVT Dacarbazin (DTIC) und stellt ergänzend – um die möglicher Weise während des Bewertungsverlaufes gültig werdende ZVT bereits abzudecken – für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation einen Vergleich gegenüber Vemurafenib dar.

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).

Am 31. Juli 2013 hat ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-047) mit dem G-BA zur Bestimmung der ZVT stattgefunden.

In der Beratungsanfrage hatte B-MS dargelegt, dass bei Anwendung der im 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bestimmten Kriterien DTIC sowie für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation Vemurafenib als ZVT anzusehen sind. Die Darstellung der Kriterien zur Bestimmung der ZVT ist der Tabelle 3-A zu entnehmen

Diese Position ergibt sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass Vemurafenib bereits mit einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde und für die BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit fortgeschrittenem Melanomen leitlinienkonform inzwischen Therapiestandard ist (1).

Tabelle 3-A: Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der fünf Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO, Position B-MS

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Vemurafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Lomustin: in Kombinationstherapie u.a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (<i>entfällt als ZVT, s.u.</i>) DTIC: zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms Dabrafenib ¹ : zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (<i>entfällt als ZVT, s.u.</i>)
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	In Einzelfällen: Strahlentherapie
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.	Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen vom G-BA festgestellt wurde: Interleukin-2 (<i>entfällt als ZVT, s.u.</i>) Vemurafenib Ipilimumab (<i>entfällt als ZVT, s.u.</i>)
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	BRAF-V600-Mutation-positive Patienten: Vemurafenib BRAF-V600-Mutation-negative Patienten: DTIC
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
BSC = Best Supportive Care, DTIC = Dacarbazin, G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV = Gesetzliche Krankenversicherung. ¹ Dabrafenib wurde erst nach dem Beratungsgespräch zugelassen, in dieser Tabelle gemäß der Kriterien aktualisiert.	

Aus der Übersicht in Tabelle 3-A ergibt sich folgende Ableitung der ZVT:

Kriterium 1 – im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Im Anwendungsgebiet sind die folgenden Wirkstoffe zugelassen:

- Vemurafenib: als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (2),
- Lomustin: in Kombinationstherapie u. a. bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte maligne Melanome) (3),
- DTIC: zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms (4),

- Dabrafenib: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (5).

Lomustin wird in der aktuellen S3-Leitlinie als Kombinationstherapie mit Bleomycin / Vincristin / DTIC (sogen. BOLD-Regime) empfohlen (1), Bleomycin und Vincristin sind nicht im Anwendungsgebiet zugelassen. Lomustin kommt daher als ZVT für Ipilimumab im geplanten Anwendungsgebiet nicht infrage.

Kriterium 2 – nicht-medikamentöse Vergleichstherapien

Aus nationalen Leitlinien konnte keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie, die regelhaft im hier relevanten Anwendungsgebiet eingesetzt wird, identifiziert werden (1, 6).

Der therapeutische Einsatz einer Strahlentherapie im Indikationsgebiet betrifft einerseits die Behandlung von Hirnmetastasen (sowohl stereotaktisch als auch in Form einer Ganzhirnbestrahlung), andererseits kann eine Strahlentherapie im Einzelfall zur Symptomlinderung bei z.B. Knochen- oder Weichteilmetastasen indiziert sein (1).

Der G-BA nennt in der Bestimmung der ZVT von Vemurafenib die Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Therapieoption in der Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist (7).

Da der Einsatz der Strahlentherapie nur in Einzelfällen und in palliativer Indikation erfolgt, wird sie als mögliche nicht-medikamentöse Vergleichstherapie im Weiteren nicht berücksichtigt.

Kriterium 3 – Feststellung des patientenrelevanten Nutzens einer Vergleichstherapie durch den G-BA

In der Recherche zu Nutzenbewertungen des G-BA im hier relevanten Anwendungsgebiet konnten vier Treffer identifiziert werden.

- G-BA-Beschluss vom 20.12.2005: Erteilung eines Auftrags zur Erstellung der Bewertungen für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Dieser Auftrag wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zurückgegeben (BfArM-Schreiben vom 04.06.2010), mit der Begründung, dass bereits ein Antrag auf entsprechende Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar ist (8, 9). Auf der Webseite der EMA ist jedoch kein entsprechender Antrag ersichtlich und in den aktuellen Fachinformationen zu Temozolomid(e) findet sich kein Anwendungsgebiet, welches das maligne Melanom einschließt (10-14).
- G-BA-Beschluss vom 17.12.2009: Änderung der AM-RL Anlage VI Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom (15). Interleukin-2 ist gemäß dieses Beschlusses im Rahmen des „Off-Label-Use“ zur systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vorgesehen. Laut

S3-Leitlinie sollte jedoch die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin-2 bestehende Biochemotherapie heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen (siehe auch Modul 2.1.2 und 3.2.2) (1). Auch die internationalen Leitlinien stellen fest, dass Interleukin-2 zwar die Ansprechraten erhöht, jedoch zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, weder als Mono- noch als Kombinationstherapie (16-18). Interleukin-2 entfällt daher als ZVT.

- G-BA-Beschluss vom 2.8.2012: Änderung der AM-RL Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab. Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (19, 20). Entfällt als ZVT, da der Beschluss behandlungsnaive Patienten im Indikationsgebiet nicht umfasst.
- G-BA-Beschluss vom 6.9.2012: Änderung der AM-RL Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber DTIC aufgrund „bisher nicht erreichter deutlicher Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Bezug auf das Gesamtüberleben“ (7). Vemurafenib löst damit für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation DTIC als potenziellen Standard ab (s. Kriterium 4).

Kriterium 4 – allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet

Ipilimumab soll mit Empfehlungsgrad A („starke Empfehlung“) und Evidenzgrad 1b für Patienten mit nicht resezierbaren Melanomen geprüft werden (1, 6).

Vemurafenib wird bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation mit Empfehlungsgrad A („starke Empfehlung“) und Evidenzgrad 1b empfohlen (1, 6). Der gezeigte Zusatznutzen (vom G-BA festgestellter „beträchtlicher Zusatznutzen“, s. Kriterium 3) i. S. des Überlebensvorteil gegenüber DTIC, rechtfertigt es schlusszufolgern, dass Vemurafenib DTIC i. S. der Zweckmäßigkeit als potenziellen Standard bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten ablöst. Eine neue Studie, die Ipilimumab bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation gegen DTIC untersuchen würde, ist daher aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar. Die besondere Bedeutung, die Vemurafenib in der Versorgung von BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit malignem Melanom bereits im zweiten Jahr nach Inverkehrbringung hat, zeigt sich auch in der aktuellen Versorgungssituation: Aus Absatzzahlen kann zudem abgeleitet werden, dass gegenwärtig die Mehrheit der BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten leitlinienkonform eine Behandlung mit Vemurafenib erhalten (BMS interne Zahlen).

Für den BRAF-Inhibitor Dabrafenib wurde zum 01.10.2013 das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V eröffnet und die Beschlussfassung ist für Mitte März 2014 angekündigt. Derzeit liegt somit noch keine entsprechende Bewertung des G-BA vor. Dabrafenib kann zum

gegenwärtigen Zeitpunkt daher rein formal nicht als ZVT für Patienten mit BRAF-V600-Mutation angesehen werden.

Für BRAF-V600-Mutation-negative Patienten ohne Vorbehandlung verbleiben zwar verschiedene zugelassene Therapieoptionen im Indikationsgebiet, von denen jedoch keine einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachgewiesen hat. Daher empfehlen die Leitlinien, den Einschluss in klinische Studien zu prüfen (1, 6). Das Chemotherapeutikum DTIC wird bisher für diese Patienten mit metastasiertem Melanom als Standard- bzw. Referenztherapeutikum angesehen, allerdings mit Ansprechraten von 5 – 12 % und ohne Nachweise auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. DTIC kann folglich angeboten werden, ist aber explizit nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“). In seiner Beschlussfassung zu Vemurafenib bezeichnete der G-BA eine Therapie mit DTIC folglich als palliativ (7). In diesem Sinne kann DTIC für BRAF-V600-Mutation-negative Patienten als ZVT angesehen werden.

Kriterium 5 – Wirtschaftlichkeit der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet

Nicht angezeigt, da für jede Patientengruppe nur eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt.

Fazit

Als ZVT im Anwendungsgebiet „Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen“ sieht B-MS

- Für BRAF-V600-Mutation-positive Patienten: Vemurafenib
- Für BRAF-V600-Mutation-negative Patienten: DTIC

In dem Beratungsgespräch erläuterte der G-BA, aus welchen Gründen Vemurafenib dennoch für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Beratung noch nicht als ZVT in Frage kam. Neben dem Ansatz, eine einheitliche Bewertung gewährleisten zu wollen, war der Hintergrund dieser Entscheidung, dass aufgrund von Unsicherheiten in der Datenlage eine abschließende Nutzenbewertung von Vemurafenib bislang nicht möglich gewesen sei, so dass der Beschluss vom 6. September 2012 auf ein Jahr befristet wurde (21). Diese Befristung ist am 6. September 2013 abgelaufen. In Folge wurde zwischenzeitlich ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren für Vemurafenib begonnen, der Beschluss ist für Anfang März 2014 angekündigt.

In der Niederschrift des Beratungsgesprächs betont der G-BA, dass sich die Therapie des nicht-resezierbaren metastasierten Melanoms derzeit im Umbruch befinde und diskutiert die Möglichkeit, dass aufgrund neuer Nachweise des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei (22). Vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib verweist der G-BA auf die Möglichkeit, Vemurafenib als alternative

Vergleichstherapie darzustellen. Diesem Vorschlag wird im vorliegenden Dossier gefolgt, indem bereits ein Vergleich gegen Vemurafenib dargestellt wird (s. Modul 4.3.2.1).

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

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.

Da ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-047) stattgefunden hat und im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie erfolgt, war zusätzlich zur Beratungsanfrage und zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (22) keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine systematische Leitlinienrecherche, sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten durchgeführt (22). Die Recherche zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln wurde aktualisiert und die Ergänzung von Dabrafenib vorgenommen, das erst nach dem Beratungsgespräch zugelassen wurde.

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. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin

2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.

2. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Juni 2013.
3. medac. Fachinformation. Cecenu® 40 mg Kapsel. Hamburg: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: September 2012.
4. medac. Fachinformation. Detimedac®. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Sep 2010.
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. München: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; Stand: August 2013.
6. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Melanom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin 2013. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Düsseldorf: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2005.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Schreiben an G-BA. Betreff: Rückgabe des Arbeitsauftrages Temozolomid bei metastatisiertem malignen Melanom und cerebraler Metastasierung vom 04. Juni 2010. 2010.
10. SUN Pharmaceuticals Germany. Fachinformation. Temozolomide SUN 5 mg Hartkapseln. Hoofddorp, Netherlands: Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.; Stand: Oktober 2012.
11. Hospira. Fachinformation. Temozolomid Hospira 5 mg/20 mg/100 mg/140 mg/180 mg/250 mg Hartkapseln. Warwickshire, UK: Hospira UK Ltd; Stand: April 2013.
12. Ratiopharm GmbH. Fachinformation. Temozolomid-ratiopharm® 5 mg/20 mg/100 mg/140 mg/180 mg/250 mg Hartkapseln. Ulm: Ratiopharm GmbH; Stand: August 2012.
13. Ribosepharm. Fachinformation. Temozolomid Ribosepharm. Gräfelfing: Hikma Pharma GmbH; Stand: April 2013.
14. Teva. Fachinformation. Temozolomid Teva 5 mg Hartkapseln. Utrecht, Netherlands: Teva Pharma B.V.; Stand: August 2013.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung [1441 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom vom 17. Dezember 2009. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2009.

16. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *European journal of cancer*. 2012;48(15):2375-90.
17. Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Ministry of Health NZ. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Evidence-based Best Practice Guidelines*. Sydney, Australia: ; 2008. Available from: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf.
18. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010;63(9):1401-19.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab*. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
20. Bundesministerium der Justiz (Hrsg.), Bundesministerium für Gesundheit. *Berichtigung der Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ipilimumab*. BAnz AT 31.08.2012 B4. 2012.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib*. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-047, Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Melanoms (neues Anwendungsgebiet)*, 05. September 2013. 2013.

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 des 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 ultraviolette (UV) Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms (2).

Klassifizierung der malignen Melanoms

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden vier Subtypen des malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo maligna-Melanom und das akral lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und nicht klassifizierbare andere Formen des Melanoms (3). Die Tumoren entwickeln sich primär überwiegend an der Haut (4), selten am Auge (5), an den Hirnhäuten und Schleimhäuten (6). Das maligne Melanom ist als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten (7). Er ist im frühen Erkrankungsstadium symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen.

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist und aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien die Morbidität und Mortalität reduziert werden (8, 9). In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten (10).

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung (11-13), die in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM Klassifikation), und darauf basierend auch in die international akzeptierten Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC), Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-B ist die aktuellste AJCC-Klassifikation in der Version von 2009 nach Balch et al. 2009 dargestellt, wie sie auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie "Malignes Melanom" aufgeführt ist (11, 14).

Tabelle 3-B: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate / mm ² ≥ 1	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	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	keine
	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Keine, aber Satelliten- und/oder In- transit- Metastasen	keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In- transit- Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	Jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit- Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	keine
IV			Fernmetastasen

Quelle: AWMF et al. 2013 (14) als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 (11)

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt (Tabelle 3-B). Ulzerierte Melanome zeichnen sich hierbei durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus (12).

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.

Der Schweregrad der Metastasierung ist durch die sogenannten M-Stadien klassifizierbar. M bezeichnet dabei das Vorhandensein bzw. M0 das Fehlen von Fernmetastasen. Liegen Fernmetastasen vor, so werden sie nach ihrer Lokalisation mit M1a für Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b für Lunge und M1c für alle anderen Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH bezeichnet.

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 IIC betragen 78 %, 59 % und 40 %. Hinsichtlich der 1-Jahresüberlebensrate haben Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung im Stadium M1a die beste Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen. Bei Patienten mit Fernmetastasen werden die Lokalisationen der Metastasen und die erhöhten LDH Werte verwendet, um das Stadium M1 in drei M-Kategorien darzustellen: M1a, M1b, and M1c. Die 1-Jahresüberlebensrate bei 7,972 Stadium IV Patienten betrug 62% in der Kategorie M1a, 53% in der Kategorie M1b und 33% in der Kategorie M1c (11).

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 (11).

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).

Auch bei Patienten im Stadium IV besteht allgemeiner Konsens, dass eine Resektion des Tumorgewebes bzw. der Melanommetastasen die Behandlung der Wahl ist, wenn eine komplette (R0) Entfernung möglich ist (14). Ist eine operative Intervention im fernmetastasierten Stadium nicht erfolgsversprechend, werden medikamentöse Systemtherapien eingesetzt (14).

Charakterisierung der Zielpopulation

Ipilimumab wurde am 13.07.2011 zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (15). Für diese vorbehandelte Population wurde Ipilimumab vom G-BA mit Beschluss vom 02.08.2012 ein auf fünf Jahre befristeter beträchtlicher Zusatznutzen bestätigt (16).

Mit der am 31.10.2013 erteilten Zulassungserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet für Ipilimumab nun alle Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, unabhängig von einer potenziellen Vortherapie (17).

Bei der für die aktuelle Zusatznutzenbewertung zu charakterisierenden Zielpopulation handelt es sich demnach um im fortgeschrittenen Stadium an Melanomen erkrankte, nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten. Dies erfordert die zwei Präzisierungen, nämlich die des „fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ sowie die des „vorbehandelten fortgeschrittenen Melanoms im engeren und im weiteren Sinne“, die im Folgenden definiert werden. Hieraus leitet sich dann die Zielpopulation der neu-diagnostizierten Patienten ab.

Definition „fortgeschrittenes Melanom“

Das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation 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.

Das „fortgeschrittene (nicht-resezierbare oder metastasierte) Melanom“ ist also vielmehr eine klinische-therapeutische Definition, was sich wie folgt begründet: Für alle Patienten mit malignen Melanomen ist das therapeutische Ziel eine *R0-Resektion* im Sinne eines kurativen Ansatzes. Ist im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) keine R0-Resektion mehr möglich, sind gemäß der Leitlinien systemische Therapien indiziert (14). Es handelt sich um einen Patienten mit „fortgeschrittenem (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanom, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet.

Dass Ipilimumab für das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen Melanoms“ gemäß dieser Definition indiziert ist, spiegelt sich auch in den klinischen Phase-3-Studien wieder, bei denen nur nicht-resezierbare Patienten im Stadium III oder IV eingeschlossen wurden, die entsprechend dem Studiendesign entweder systemisch vorbehandelt (Studie MDX010-020 (18)) oder nicht vorbehandelt waren (Studie CA184-024 (19)). Ebenfalls waren die Studienpopulationen der beiden Phase-4-Studien aus den USA u.a. durch das Einschlusskriterium der nicht-vorbehandelten und nicht-resezierbaren Patienten im Stadium III sowie IV charakterisiert, da Ipilimumab in den USA bereits für diese Patientenpopulation zugelassen ist (Studie CA184-332 (20), Studie CA184-338 (21)).

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Vemurafenib und Ipilimumab (22, 23) kommentiert, dass auch bei Patienten in niedrigeren Krankheitsstadien (Stadium I oder II) Tumore nicht-resezierbar sein könnten. B-MS stimmt zu, dass dies in Einzelfällen möglich ist, allerdings ist diese Konstellation im klinischen Alltag selten und erfordert eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des therapeutischen Ansatzes. Die Krankheitsstadien I und II sind zudem

ungeachtet der Resezierbarkeit nicht als fortgeschritten anzusehen, sodass Ipilimumab nicht indiziert wäre. Diese Definition entspricht auch dem Vorgehen des IQWiG an anderer Stelle, wie aus dem Abschlussbericht zu PET und PET/CT hervorgeht, bei dem maligne Melanome ohne Einschränkungen bzgl. ihrer Resezierbarkeit nach einem „niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II)“ und einem „fortgeschrittenen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium III und IV)“ differenziert dargestellt werden (24). Patienten in niedrigen Ausbreitungsstadium (AJCC-Stadium I und II) werden nicht als Teil der Zielpopulation betrachtet, da es sich bei ihnen nicht um Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung handelt.

Definition „Vorbehandlung“: im engeren und im weiteren Sinne

Durch die Zulassungserweiterung von Ipilimumab können nun auch, die - in diesem Dossier zu betrachtenden – Patienten behandelt werden, die bislang keine Vortherapie erhalten haben.

Die EMA hatte bereits in der Erstzulassung vom 13.07.2011 – die die Einschränkung enthielt „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ – abweichend von Zulassungstexten anderer Substanzen keine Präzisierung der einschränkenden Bedingung einer vorangegangenen Therapie vorgenommen (15).

Bei Auslegung des ersten Anwendungsgebietes *im engeren Sinne* (i.e.S.) wird „Vorbehandlung“ – entsprechend der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie MDX010-020 – im Folgenden durch eine erhaltene systemische anti-neoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium definiert.

Das IQWiG vertritt allerdings in der Nutzenbewertung von Ipilimumab vom 27.04.2012 eine weitergefasste Auffassung des Begriffes der Vortherapie. Nach dieser Interpretation kann der Begriff der Vortherapie „in dieser Allgemeinheit eine Operation oder auch eine andere supportive Therapie bedeuten“ (25). Die Zielpopulation, die der Nutzenbewertung der *vorbehandelten* Melanom-Patienten zugrunde lag, umfasst demnach *sämtliche* Patienten im entsprechenden Krankheitsstadium, die bislang *überhaupt* eine Behandlung erfahren haben, unabhängig von der Art der Behandlung, dem Krankheitsstadium und unabhängig davon, ob ein kuratives oder ein supportives Therapieziel verfolgt wurde. Diese Interpretation beruht darauf, dass das am 13.07.2011 zugelassene Anwendungsgebiet keine Präzisierung bezüglich der Art der Vortherapie enthält.

Unter Verwendung dieser weitergefassten Interpretation des Begriffes Vortherapie, im Folgenden als „Vortherapie *im weiteren Sinne* (i.w.S.)“ bezeichnet, stellt das IQWiG fest, dass „nahezu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben“. Die der engeren Auslegung des Anwendungsgebietes (vorbehandelt i.e.S.) entsprechende Begrenzung der Zielpopulation auf Chemotherapie-naive Patienten hält das IQWiG indes für nicht nachvollziehbar (25).

In Folge schätzt das IQWiG die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der Untergrenze auf ca. 3000 Patienten. Der G-BA folgt inhaltlich der

Auffassung des IQWiG sowie dessen hergeleiteten Patientenzahlen und legt die Anzahl der Patienten mit vorangegangener Therapie auf ca. 3100 Patienten fest (16).

Definition „neu-diagnostiziert“ (Zielpopulation)

Um die mit der Zulassungserweiterung von Ipilimumab hinzukommende Population konsistent von der bereits erfolgten Bewertung (Dossier-Kodierung A) abgrenzen zu können, wird zur Quantifizierung der Zielpopulation für die vorliegende Zusatznutzenbewertung der Interpretation von IQWiG und G-BA gefolgt: Da in diesem Verständnis annähernd 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben (also i.w.S. vorbehandelt waren), beschränkt sich die hinzukommende Zielpopulation auf Erwachsene mit malignen Melanomen, die erst im fortgeschrittenen Stadium *neu diagnostiziert* werden.

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.

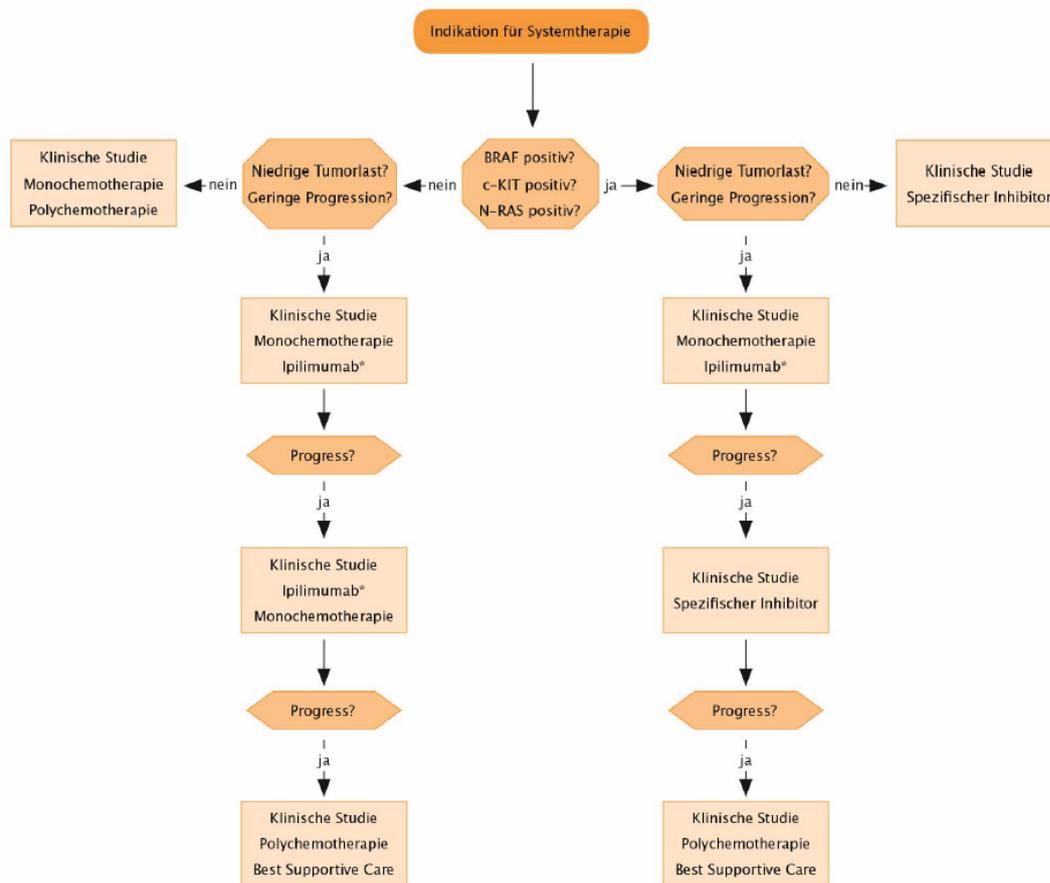
Therapeutischen Optionen im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms

In der klinischen Praxis gilt beim Melanom stadienunabhängig die R0-Resektion als anzustrebendes kuratives Behandlungsziel mit der sich daraus ergebenden Relevanz der chirurgischen Intervention. Unter „kurativ“ wird im klinischen Verständnis die R0-Resektion verstanden, d.h. die makroskopisch und mikroskopisch vollständige Entfernung des Tumors.

Entsprechend empfiehlt die S3-Leitlinie "Malignes Melanom" auch im Stadium III eine Resektion lokoregionaler Metastasen bei fehlendem Hinweis auf eine Fernmetastasierung, wenn nach vorangegangener sorgfältiger Ausbreitungsdiagnostik eine R0-Resektion möglich erscheint (14). Im Stadium IV soll die Indikation zu einer operativen Therapie nach interdisziplinärer Entscheidung getroffen werden. Eine Resektion von Fernmetastasen sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn diese technisch als machbar erscheint, der Patient dadurch kein einschränkendes, funktionelles Defizit erwarten lässt, insgesamt positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen und andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind oder als weniger erfolgsversprechend eingestuft werden (14).

Kann im Stadium IV keine R0-Resektion durchgeführt werden, besteht explizit die Indikation zur systemischen Therapie. In Untergruppen von Patienten im Stadium III mit ausgeprägter lokoregionärer Metastasierung, die eine R0-Resektion unmöglich macht, kann ebenfalls ein systemischer anti-neoplastischer Ansatz notwendig sein. Diese Patienten werden nach Aussage von Experten analog zu den Empfehlungen zum fernmetastasierten Stadium IV behandelt (Abbildung 3-1) (14). Abbildung 3-1 zeigt den im fortgeschrittenen Melanom empfohlenen Algorithmus zur medikamentösen Therapie, wenn keine R0-Resektion mehr

möglich ist. Die aktuelle Leitlinie zum malignen Melanom spiegelt den Stand Februar 2013 wieder, zu diesem Zeitpunkt war Ipilimumab nur bei vorbehandelten Patienten zugelassen.



*Ipilimumab ist in Deutschland für die Erstlinientherapie nicht zugelassen

Abbildung 3-1: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resezierbaren Stadium III (14)

Bei allen Systemtherapien sind die Vor- und Nachteile, insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Substanzen, patientenindividuell abzuwägen (14). Wie der Algorithmus verdeutlicht, soll die Therapieentscheidung bzw. die Entscheidung zur Therapiesequenz geleitet werden von der klinischen Beurteilung der Tumorlast und Progression, sowie unter Berücksichtigung molekularer Subtypen. Der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen soll stets geprüft werden.

Bei BRAF-V600-Mutation-positiv getesteten Tumoren, die einen Anteil von etwa 41% ausmachen (26), steht seit Februar 2012 Vemurafenib (27) sowie ferner seit Oktober 2013 Dabrafenib (28) zur Verfügung. Bei Nachweis einer ursächlichen Mutation und hoher Tumorlast bzw. bei Progression soll der Einsatz eines spezifischen Inhibitors erwogen werden. Wird keine Mutation nachgewiesen und besteht eine hohe Tumorlast bzw. -progression, werden als Behandlungsoptionen entweder eine Mono- oder eine Polychemotherapie

angegeben. Im Vordergrund steht in diesen Situationen eine vorübergehende Stabilisierung der Erkrankung. Eine Polychemotherapie weist hierbei höhere Ansprechraten auf, jedoch konnte auch unter einer Polychemotherapie das Überleben gegenüber DTIC Monotherapie nicht signifikant verlängert werden, während die Toxizität gegenüber einer Monochemotherapie deutlich erhöht ist (14).

Bei niedriger Tumorlast und -progression kann unabhängig vom molekularen Tumorstatus eine Monochemotherapie angeboten werden. Insbesondere für Patienten ohne BRAF-V600-Mutation standen bis zum 31.10.2013 keine zugelassenen Alternativen zur Verfügung als DTIC. So galt DTIC bislang – trotz geringer Ansprechraten (5 – 12 %) und ohne vorliegenden Nachweis der Verbesserung des Langzeitüberlebens (29) – als Standard- bzw. Referenztherapeutikum, war aber bereits explizit nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) (14). DTIC wurde folglich vom G-BA in seiner Beschlussfassung zu Vemurafenib als „palliativ“ bezeichnet. Eine Immuntherapie mit Ipilimumab soll alternativ geprüft werden, war aber bis zum 31.10.2013 nur zugelassen für i.e.S. vorbehandelte Patienten.

Für nicht-vorbehandelte Patienten im fortgeschrittenen Stadium ohne Nachweis einer BRAF-V600-Mutation standen also lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung, ohne dass diese einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt haben, aber potenziell die Patienten belastenden Nebenwirkungen aussetzen (zu den Nebenwirkungen unter DTIC s. auch Modul 4.3.1.3.4 (14, 30). Die schlechte Prognose im fortgeschrittenen Stadium (das mediane Gesamtüberleben im Stadium IV beträgt etwa 8 (\pm 2) Monate (11, 31)) verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf für diese Patienten, der durch die Zulassungserweiterung von Ipilimumab insbesondere für diese Subpopulation erstmalig geschlossen werden kann.

Zugleich besteht auch für Patienten mit positivem BRAF-V600-Status fortbestehender therapeutischer Bedarf, wie die Empfehlung des Studieneinschlusses als Therapieoption verdeutlicht. Mit der Indikationserweiterung stehen diesen Patienten neue Therapiesequenzen mit dem Ziel der bestmöglichen Verlängerung des Gesamtüberlebens zur Verfügung, die sich aus dem Wirkmechanismus von Ipilimumab ableiten und der Leitlinienempfehlung entsprechen. Wie oben beschrieben, haben Ipilimumab und BRAF-Inhibitoren im aktuellen Therapiealgorithmus bei Patienten mit fortgeschrittenen BRAF-V600-Mutation-positiven malignen Melanomen eine komplementäre Rolle.

Entsprechend der Wirkung von Ipilimumab soll nach der aktuellen S3-Leitlinie Melanom der frühe Einsatz von Ipilimumab erwogen werden und erst in einem zweiten Schritt nach Krankheitsprogress die Therapie mit BRAF-Inhibitoren (14). Die Wirkung der Tyrosinkinaseinhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib kann schneller eintreten, jedoch von einer Resistenzentwicklung gefolgt sein (32, 33). Ipilimumab hingegen muss entsprechend dem Wirkmechanismus über eine Latenzzeit der Immunantwort hinweg seine Wirkung erst aufbauen (s. auch Modul 2.2.1), sodass diese Immunantwort auch erst nach Wochen eintreten kann, dann aber, wie insbesondere die verfügbaren Langzeitdaten von Ipilimumab bestätigen (s. Modul 4.3.2.3.1) von Dauer sein kann.

Erste Daten einer Untersuchung einer italienischen Patientenpopulation mit therapienaiven oder vorbehandelten metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen, die im Rahmen eines „Expanded Access Programms“ erhoben wurden, geben in diesem Zusammenhang erste Hinweise, dass bei der Behandlung mit Ipilimumab und Vemurafenib die Therapiesequenz 1. Ipilimumab – 2. Vemurafenib tatsächlich mit einem höheren Überlebensvorteil einhergeht als die umgekehrte sequenzielle Behandlung von 1. Vemurafenib – 2. Ipilimumab.

Wirksamkeit von Ipilimumab ist unabhängig vom Mutationsstatus

Eine retrospektive molekulare Analyse von Tumorproben und dem Ansprechen auf Ipilimumab im Rahmen der Phase II-Studie CA184-004 konnte zeigen, dass die Immunogenität des Tumors durch seinen BRAF-Mutationsstatus nicht beeinflusst ist (34, 35). Auf dieser wissenschaftlichen Grundlage erfolgte die Zulassung für Ipilimumab durch die FDA und EMA für alle Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus (15, 17), ebenso wie der Beschluss des G-BA für Patienten, die zuvor eine Therapie erhalten haben (02.08.2012, (16)).

Hieraus leiten sich auch die weltweiten Empfehlungen der maßgeblichen Therapie-Leitlinien des fortgeschrittenen Melanoms ab, die eine Behandlung mit Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus empfehlen (14, 36, 37).

Eine neue Auswertung der prospektiven Phase IV-Studie mit 120 Patienten zum Einsatz von Ipilimumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom aus den USA bestätigt nicht nur diese Erkenntnis, sondern zeigt tendenziell einen größeren Nutzen der Behandlung mit Ipilimumab hinsichtlich Overall Survival (OS) für die Patienten mit BRAF-V600-Mutation (20, 36): Durch die kleine Patientenzahl (n=97; davon BRAF-V600E-mutiert n= 21) hat diese Tendenz natürlich nur eingeschränkte Aussagesicherheit.

Ipilimumab deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Durch die erteilte Zulassungserweiterung kann den Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom nun der frühzeitige und frühere Zugang zu einer möglicherweise lebensverlängernden Therapie angeboten werden, was vor dem Hintergrund der insgesamt schlechten Überlebensprognose der Erkrankung von großer Bedeutung ist. Ipilimumab bietet im neuen Anwendungsgebiet, unabhängig vom Mutationsstatus, erstmalig die Chance auf eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

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.

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung in Deutschland und liegt bei den Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4% an fünfter Stelle aller Krebserkrankungen; bei Männern liegt der prozentuale Anteil bei 3,6% und ist die acht häufigste Krebserkrankung (38). Bundesweite epidemiologische Daten zum fortgeschrittenen malignen Melanom bei Erwachsenen in Deutschland liegen nicht vor.

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren zunächst nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis 2018 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden im weiteren zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassung von Ipilimumab auf erwachsene Patienten mit malignem Melanom beschränkt, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Nach der Publikation "Krebs in Deutschland 2007/2008" des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2008 in Deutschland 8890 Frauen und 8910 Männer (gesamt: 17 800 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (38). Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 21,2 pro 100 000 für Frauen und 22,1 pro 100 000 für Männer. Die Prognose für das Jahr 2012 geht von 9200 Neuerkrankungen bei Männern und 8400 Neuerkrankungen bei Frauen (gesamt: 17 600 Personen) aus.

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) hat bereits Daten zur Inzidenz des malignen Melanoms für Deutschland neben 2008 auch für das Jahr 2009 und 2010 veröffentlicht. Demnach sind in Deutschland im Jahr 2008 9130 Frauen und 9312 Männer (gesamt 18 442 Personen), im Jahr 2009 9061 Frauen und 9624 Männer (gesamt 18 685 Personen) und im Jahr 2010 9486 Frauen und 9449 Männer (gesamt: 18 917 Personen) erstmals an einem malignem Melanom erkrankt. Die jährlichen rohen Neuerkrankungsraten für 2010 liegen in Deutschland bei 22,9 für Frauen bzw. 23,8 für Männer jeweils pro 100 000 Einwohner (39).

In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei ca. 60 Jahren, für Männer bei ca. 66 Jahren. Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten, getrennt nach dem Geschlecht, sind in der Abbildung 3-2 dargestellt.

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Männer	0,0	0,1	0,0	1,1	3,7	5,1	7,7	11,2	13,3	15,2	20,6	27,0	39,6	52,2	64,5	64,4	66,7	71,7
Frauen	0,1	0,1	0,1	2,1	8,1	11,5	15,6	18,9	23,0	21,3	22,3	25,1	31,2	33,6	34,4	34,5	36,8	39,7

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht und Altersgruppen (pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43, Deutschland 2007-2008 (38)

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 Jahren für Männer und 58 Jahren für Frauen und im Jahr 2008 bei 66 Jahren für Männer und bei 60 Jahren bei Frauen (38, 40, 41). Einen entgegenlaufenden Trend beschreiben Breitbart et al. 2012: In einer Untersuchung zu den Auswirkungen eines flächendeckenden Hautkrebscreening nimmt die Inzidenz neudiagnostizierter Fälle insbesondere bei Frauen und jungen Patienten zu (9). Es kann daher nicht sicher gesagt werden, ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den folgenden Jahren weiter nach oben verschieben wird.

Von 1980 bis 2004 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (alle Stadien) altersstandardisiert nach Europastandard um etwa das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an (42). Eine Auswertung der Jahre 1999 bis 2008 ergab einen Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um 15-20% zu verzeichnen, wobei die Sterberaten relativ konstant verlaufen (Abbildung 3-3). 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. Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Die sprunghaft gestiegene Anzahl der Neuerkrankungen, die im Jahr 2008 zu verzeichnen ist, kann als Folge der vermehrt gestellten Erstdiagnosen im Rahmen dieser Screeninguntersuchung interpretiert werden. Intention des Hautkrebscreening ist es, Patienten rechtzeitig in einem frühen Stadium der Erkrankung zu erkennen, damit diese eine kurative Therapie erhalten können. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss durch Aufklärung, Vorsorge und Früherkennung in den kommenden Jahren noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass die Früherkennungsmaßnahmen dazu führen, dass die Neudiagnose von Melanomen in einem spätem, bereits fortgeschrittenen, späten Stadium zukünftig abnehmen wird.

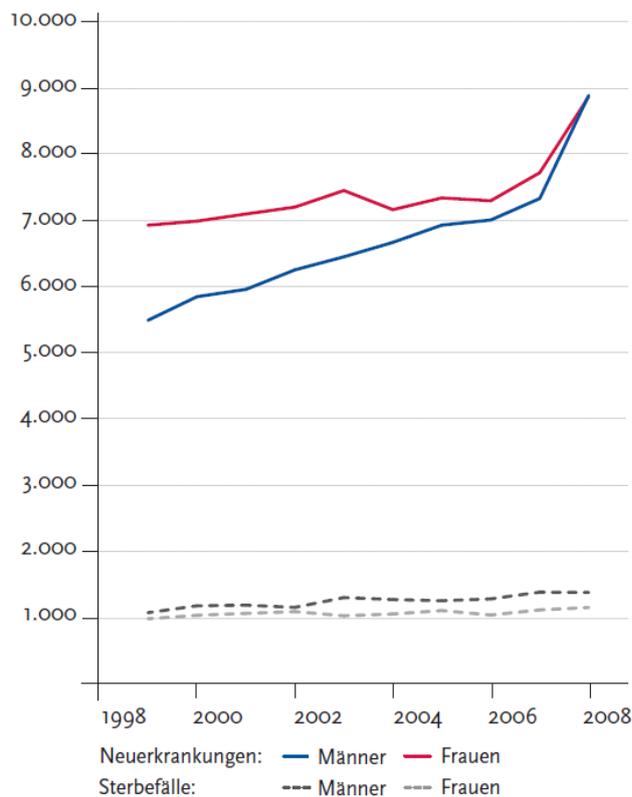


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C43, Deutschland 1999-2008 (38)

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Prävalenzangaben zum malignen Melanom ergab für das Jahr 2008 eine 5-Jahres-Prävalenz von 34 200 Frauen und von 30 900 Männern (gesamt: 65 100 Personen). D.h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen, resp. Männern war in den fünf vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz), wobei alle Stadien der Erkrankung berücksichtigt wurden (38). Für das Jahr 2012 wird eine steigende 5-Jahres-Prävalenz prognostiziert, die bei Frauen auf 37 000 und bei Männern auf 36 100 (gesamt: 73 100 Personen) geschätzt wird.

Die nachstehende Tabelle 3-C weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom aus, die zuletzt für das Jahr 2004 verfügbar sind und demnach nicht mehr den aktuellen Stand widerspiegeln (42). Der Anstieg der Prävalenz ist nach Darstellung des Robert Koch-Institutes mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demographischen Veränderungen begründbar (41, 42). Da von 2004 bis 2008 weiterhin die Inzidenz des malignen Melanoms bei etwa gleichbleibender Sterberate anstieg (siehe Abbildung 3-3), ist von steigender Prävalenz des malignen Melanoms auszugehen wie auch die aktualisierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des RKIs für 2008 und die Prognose für 2012 ausweisen (38).

Tabelle 3-C: 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	1900	3600	5100	7600	11 500
40-49	1300	2500	3600	5600	9300
50-59	1400	2700	3800	5800	9600
60-69	1600	3100	4500	6800	11 500
70+	2000	3800	5500	8400	14 300
Gesamt	8100	15 600	22 400	34 200	56 300
Männer					
0-39	800	1500	2100	3100	4800
40-49	800	1500	2200	3300	5200
50-59	1100	2100	3000	4600	7200
60-69	1900	3600	5100	7600	11 900
70+	1600	2900	4000	5700	9600
Gesamt	6200	11 700	16 400	24 300	38 700
¹ Daten 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. Quelle: Robert Koch-Institut 2010 (42)					

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.

Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Wie oben beschrieben, konnten aktuelle Inzidenzangaben zum malignen Melanom in veröffentlichten Datenquellen des RKI und GEKID identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre (2014-2018) in einer eigenen Berechnung abzuschätzen. Die Daten des RKI und GEKID weichen leicht voneinander ab, weshalb die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre mit beiden Datenquellen jeweils separat modelliert wird wie im Folgenden näher beschrieben. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten sind als Spannweite (Untergrenze bzw. Obergrenze) für die Entwicklung der Inzidenz in den Jahren 2014-2018 anzusehen, und die Schätzung dürfte somit als

realistisch anzusehen sein. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweisen nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose, Variante 1: Daten GEKID

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre in der Variante 1 stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) der GEKID für das maligne Melanom (alle Stadien) dar, getrennt nach Männern und Frauen mit dem Datenstand Dezember 2012 (siehe Abbildung 3-4) ((39), Zugriff 01.10.2013). Der Übersichtlichkeit halber sind zunächst die Inzidenzdaten aus den Jahren 2003 bis 2010 in einer Abbildung (Abbildung 3-4) visualisiert.

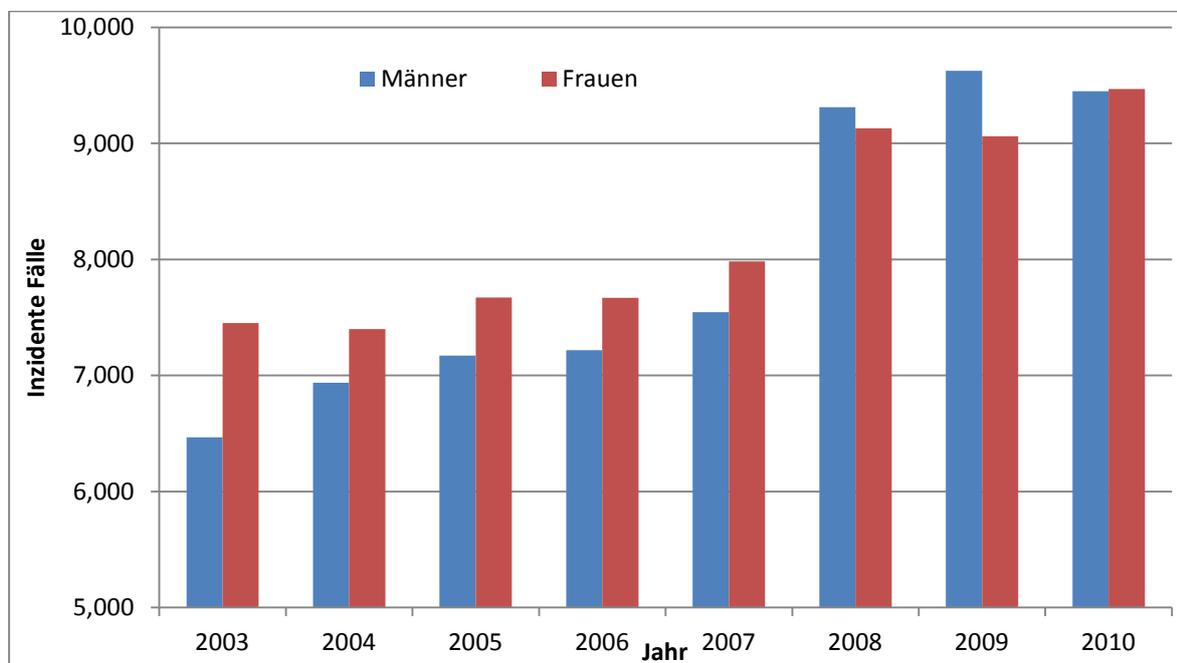


Abbildung 3-4: Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2003-2010, GEKID (39)

Es ist in Abbildung 3-4 zu erkennen, dass nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 und 2010 höher als in den Jahren zuvor lag.

Für die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ist es notwendig, eine realistische Annahme zur Weiterentwicklung des Trendverlaufes zu treffen. Aus diesem Grund werden für die Trendprognose die Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings, also aus den Jahren 2008, 2009 und 2010 zu Grunde gelegt (Tabelle 3-D). Diese drei Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach

Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2018 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Daten spiegelt die Realität nicht adäquat ab, da dies wegen der sprunghaften Zunahme im Jahr 2008 zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-D: Malignes Melanom – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008-2010, GEKID

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9312	9130	18 442
2009	9624	9061	18 685
2010	9449	9468	18 918

Quelle: GEKID-Tabellenabfrage, Zugriff 01.10.2013 (39)

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-D dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab, getrennt für die Geschlechter, folgende Gleichungen, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 68,4709x - 128\,096,0586$; ($R^2 = 0,1919$)

Frauen: $y = 169,1524x - 330\,607,2730$; ($R^2 = 0,6022$)

Während die Regression bei den Frauen ein vertretbares Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,6022$) aufweist, wird die relativ schwache Korrelation bei den Männern im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2014 bis 2018 die in Tabelle 3-E aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der GEKID-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-E: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2014	9804	10 066	19 870
2015	9873	10 235	20 108
2016	9941	10 404	20 345
2017	10 010	10 573	20 583
2018	10 078	10 742	20 820

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf GEKID (39)

Inzidenzprognose, Variante 2: Daten RKI

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen in Variante 2 die aktuellsten publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) des RKIs für das maligne Melanom (alle Stadien) dar, getrennt nach Männern und Frauen (siehe Abbildung 3-4) (38). Es wurden wie in Variante 1 nur publizierte Daten nach Einführung des Hautkrebsscreening im Jahr 2008 sowie die prognostizierten Fallzahlen für 2012 herangezogen. Die Daten sind in der Tabelle 3-F zusammengefasst. Anzumerken ist, dass für das Jahr 2012 durch das RKI eine niedrigere Inzidenz des malignen Melanoms bei Frauen prognostiziert wird.

Tabelle 3-F: Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 und 2012, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	8910	8890	17 800
2012, Prognose	9200	8400	17 600

Quelle: Robert Koch-Institut 2012 (38)

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-F dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab, getrennt für die Geschlechter, folgende Gleichungen, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 72,5x - 136\ 670$; ($R^2 = 1$)

Frauen: $y = -122,5x + 254\ 870$; ($R^2 = 1$)

Eine Regression basierend auf jeweils nur 2 Datenpunkten wird im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen, um eine Überschätzung durch Fallzahlen vor Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 zu vermeiden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2014 bis 2018 die in Tabelle 3-G aufgeführten Inzidenzen erhalten. Während bei Männern eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden kann, sinkt nach dieser Berechnung die Anzahl der Neuerkrankungen bei den Frauen. Für beide Geschlechter gemeinsam betrachtet sinkt nach dieser Berechnung auf Basis der RKI-Daten die Inzidenz in den kommenden Jahren leicht.

Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2014	9345	8155	17 500
2015	9418	8033	17 450
2016	9490	7910	17 400
2017	9563	7788	17 350
2018	9635	7665	17 300

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Robert Koch-Institut (38)

Die Tabelle 3-H gibt zusammenfassend die Ergebnisse für die modellierten Inzidenzdaten der Jahre 2014-2018 der beiden Varianten wieder.

Tabelle 3-H: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten

Jahr	Untergrenze – Variante 2: Inzidenzschätzung auf Basis von RKI-Daten	Obergrenze – Variante 1: Inzidenzschätzung auf Basis von GEKID-Daten
2014	17 500	19 870
2015	17 450	20 108
2016	17 400	20 345
2017	17 350	20 583
2018	17 300	20 820

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf GEKID (39) und Robert Koch-Institut (38)

Als Untergrenze der inzidenten Fälle von malignem Melanom können demnach im Jahr 2018 insgesamt 17 300 erwartet werden, während die Obergrenze auf insgesamt 20 820 hinweist (Tabelle 3-H).

Prognose zur Prävalenz

Die Basis für die Prävalenzschätzung für die nächsten 5 Jahre stellen die aktuellsten publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des RKIs für das maligne Melanom (alle Stadien), getrennt nach Männern und Frauen, für Deutschland dar (siehe Abbildung 3-2) (38). Andere verwertbare Prävalenzangaben für Deutschland konnten nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert werden. Da sich die nachfolgende Modellierung der Prävalenzentwicklung auf

Angaben von 5-Jahres-Prävalenzen bezieht, ist diese Berechnung in ihrer Interpretation Limitationen unterworfen.

Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren abzubilden, wurde analog zur Vorgehensweise bei der Inzidenzberechnung eine lineare Regression basierend auf den publizierten Daten der 5-Jahres-Prävalenz des RKIs für 2008 und der Prognose für 2012 berechnet (Tabelle 3-I). Auch für diese Prognoseberechnungen wurden keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-I: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2008 und 2012, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	30 900	34 200	65 100
2012, Prognose	36 100	37 000	73 100
Quelle: Robert Koch-Institut (38)			

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-I dargestellten 5-Jahres-Prävalenzen pro Jahr ergab, getrennt für die Geschlechter, folgende Gleichungen, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 1300x - 2\,579\,500$; ($R^2 = 1$)

Frauen: $y = 700x - 1\,371\,400$; ($R^2 = 1$)

Eine Regression basierend auf jeweils nur 2 Datenpunkten wird im Rahmen der Prävalenzschätzung bewusst in Kauf genommen, um eine Überschätzung durch Prävalenzangaben in Jahren vor Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 zu vermeiden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2014 bis 2018 die in Tabelle 3-J aufgeführten 5-Jahres-Prävalenzen erhalten. Sowohl bei Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Schätzung auf Basis der RKI-Daten eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz von 75 100 Patienten insgesamt auf 83 100 Patienten insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen geringer ausfällt als bei den Männern.

Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland für die Jahre 2014-2018, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2014	37 400	37 700	75 100
2015	38 700	38 400	77 100
2016	40 000	39 100	79 100
2017	41 300	39 800	81 100
2018	42 600	40 500	83 100

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Robert Koch-Institut (38)

Die vorgelegte Prävalenzprognose beruht auf der linearen Extrapolation von Angaben des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms unter Berücksichtigung aller Stadien der Jahre 2008 und 2012. Die Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Denn bei dieser Vorgehensweise wurde vorausgesetzt, dass sich die Inzidenz, die Melanom-Mortalität und die Bevölkerung ab dem Jahr 2013 analog zum Zeitraum von 2008 bis 2012 entwickeln. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da ein alternativer Ansatz keine geringere Unsicherheit mit sich brächte. Bei dem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzraten und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige Prognose der Melanom-Mortalität für die Modellierung notwendig gewesen. Somit wäre die verminderte Unsicherheit durch Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung durch die Prognose der Melanom-Mortalität wieder erhöht worden.

Auch wenn in den Prognoseberechnungen keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet wurden, kann der zu erwartenden Effekt des Hautkrebsscreening noch nicht adäquat abgebildet werden. Es ist zu erwarten, dass der Anteil der Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung neu diagnostiziert werden, künftig geringer wird, da sie vermehrt bereits in früheren Stadien diagnostiziert werden und einem kurativen Ansatz zugänglich sind. Dieser anzunehmende Trend kann in der Prognose der Inzidenz und der Prävalenz nicht hinreichend abgebildet werden, da hierzu bislang stadienspezifische Daten fehlen, die in eine solche Modellierung adäquat mit einbezogen werden könnten.

Berechnung der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Ipilimumab	504, davon 207 Patienten BRAF-V600-Mutation-positiv

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation von Ipilimumab bezieht sich auf neu-diagnostizierte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen. Für i.w.S. vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 02.08.2012 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC ausgesprochen (16). Für die Definitionen s. auch Modul 3.2.1.

In die Berechnung der Zielpopulation fließen die nachfolgend aufgelisteten Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten mit malignem Melanom nach Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden zu den einzelnen Fragestellungen recherchierte Datenquellen bzw. Informationen herangezogen. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb zu den einzelnen Punkten die herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

Um die Zielpopulation der neu-diagnostizierten Patienten zu quantifizieren, muss in zwei Schritten vorgegangen werden, da Daten zur bundesweiten Inzidenz in Deutschland weder zu einzelnen Erkrankungsstadien (hier III+IV) noch zum Anteil der davon R0-resezierbaren Patienten identifiziert werden können. Im nächsten Schritt (2.) wird daher die Inzidenzrate im Stadium III und IV erhoben, im Anschluss (3.) der Anteil der R0-resezierbaren Patienten geschätzt.

1. Inzidenzrate der Krankheitsstadien III und IV

Die Suche nach relevanten Daten in den regionalen Krebsregistern Deutschlands ergab im Tumorregister München verwertbare Daten zu den prozentualen Anteilen der einzelnen Erkrankungsstadien inklusive der Subklassifizierungen. Bereits im Dossier zur Nutzenbewertung für Vemurafenib wurden Daten des Tumorregisters München zu dieser Fragestellung mangels bundesweiter Datenquellen berichtet, welche damals über eine persönliche Mitteilung erhalten wurden und nicht publiziert sind (27, 43).

Für die Jahre 1998-2012 sind im Tumorregister München aktuelle Daten zur Stadienverteilung des malignen Melanoms veröffentlicht (44). Da keine nationalen Daten vorhanden sind, wird auf diese Daten zurückgegriffen, um die Stadienverteilung der neu-diagnostizierten (inzidenten) Patienten für Deutschland abzuschätzen. Es ist zu betonen, dass die Verwendung dieser Daten mehreren Limitationen unterliegt, da sich die Daten auf das

epidemiologische Einzugsgebiet beziehen. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder keine Angabe) mit 53,9 % hoch. Unklar bleibt, ob bestimmte Stadien in diesen nicht klassifizierbaren Daten besonders über- oder unterrepräsentiert sind. Eine zusätzliche Unsicherheit ist dadurch gegeben, dass ein gewisser Anteil der Fälle zwar den Stadien I, II, oder III zugeordnet werden kann, jedoch keine Subklassifizierung innerhalb der Stadien möglich ist. Aufgrund dieser Umstände können bei der im Folgenden dargestellten Abschätzung Ungenauigkeiten nicht ausgeschlossen werden.

Entsprechend den Daten des Tumorregisters München (Tabelle 3-K) liegt der Anteil der neu-diagnostizierten Patienten, die klar in das Stadium IV klassifiziert werden konnten, bei 3,0 %. Der Anteil der Patienten im Stadium IIIA liegt bei 0,5 %, im Stadium IIIB bei 0,6 % und im Stadium IIIC bei 0,4 %. Für die Erkrankungsfälle, die nur allgemein dem Stadium III zugeordnet werden konnten, wurde für diesen Wert (2,1 %) der gewichtete Anteil entsprechend den Stadien IIIA-IIIC berechnet und auf die einzelnen Substadien A-C addiert (Tabelle 3-K). Durch diese Vorgehensweise sind Unschärfen hinsichtlich der Verteilung der Substadien A-C in Stadium III zwar möglich, jedoch wird die Anzahl der Patienten in Stadium III insgesamt nicht überschätzt. Die Unterteilung in die Stadien IIIA-IIIC wird deshalb vorgenommen, weil in dem nächsten Berechnungsschritt (Schritt 3) die Resezierbarkeit des Tumorgewebes in den einzelnen Krankheitsstadien berücksichtigt wird und diese innerhalb von Stadium III unterschiedlich ist.

Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Tumorregister München, Daten für die Jahre 1998-2007

AJCC-Krankheitsstadium	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung der Stadien	Schätzung, Gewichteter Anteil III an IIIA, IIIB, IIICa	Schätzung, Stadien IIIA, IIIB, IIIC, IVa
Stadium 0	1030	6,3 %		
Stadium I	1203	7,3 %		
Stadium IA	2052	12,5 %		
Stadium IB	1189	7,3 %		
Stadium IIA	521	3,2 %		
Stadium IIB	374	2,3 %		
Stadium IIC	107	0,7 %		
Stadium III	336	2,1 %	-	
Stadium IIIA	74	0,5 %	0,33	$(0,33 \cdot 2,1 \%) + 0,5 \% = 1,20 \%$
Stadium IIIB	106	0,6 %	0,40	$(0,40 \cdot 2,1 \%) + 0,6 \% = 1,44 \%$
Stadium IIIC	58	0,4 %	0,27	$(0,27 \cdot 2,1 \%) + 0,4 \% = 0,96 \%$
Stadium IV	493	3,0 %		3,0 %
pTN-Angaben nicht einteilbar	6210	37,9 %		
Keine Angabe	2616	16,0 %		
Summe	16 369	100,0 %		6,6 %
Quelle: eigene Berechnungen nach Tumorregister München 2013 (44)				

Zusammenfassend zeigt die Tabelle 3-K, dass sich mindestens 6,6 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem Krankheitsstadium III oder IV befinden.

Die in der Tabelle 3-K berechneten Anteile des Krankheitsstadiums III und IV werden auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Patienten (entsprechend der Zulassung) bezogen unter der Annahme, dass eine Erstdiagnose von fortgeschrittenen Stadien in allen Altersgruppen bei Erwachsenen gleich verteilt ist. Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellsten Daten der GEKID, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, für das Jahr 2010 (Tabelle 3-L) (39), Zugriff 01.10.2013). Die Inzidenz bei Erwachsenen ermittelt sich (getrennt nach Geschlechter) aus der Fallzahl gesamt minus der Altersgruppen 0 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre und für die anteilige Berücksichtigung von 3 / 5 der Fälle in der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Männern liegt bei 9401 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 9413 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 18 814 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Jahr 2014 entspricht.

Tabelle 3-L: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2010 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	männlich	weiblich
0 – 4	9	4
5 – 9	4	4
10 – 14	13	11
15 – 19	37	60
20 – 24	74	221
25 – 29	129	351
30 – 34	224	400
35 – 39	296	467
40 – 44	498	845
45 – 49	680	926
50 – 54	674	726
55 – 59	821	787
60 – 64	961	705
65 – 69	1396	961
70 – 74	1599	1089
75 – 79	1038	722
80 – 84	635	645
85 +	361	544
Fallzahl gesamt	9449	9468
Fallzahl > 18 Jahre, berechnet	9401	9413
Quelle: GEKID (39)		

Bezogen auf die Gesamtinzidenz des malignem Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2010 in Deutschland mit 18 814 berechnet wurde (39) besteht bei 1242 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Erkrankung im Stadium III oder IV (siehe Tabelle 3-M).

Tabelle 3-M: Schätzung der Inzidenz des fortgeschrittenen malignen Melanoms (Stadium III und IV) in 2010 auf Basis von GEKID-Daten

AJCC-Krankheitsstadium	Schätzung, Stadien IIIA, IIIB, IIIC, IV aus Tabelle 3-L	Anzahl der erwachsenen Patienten in 2010 ^a
Stadium IIIA	1,20 %	226
Stadium IIIB	1,44 %	271
Stadium IIIC	0,96 %	181
Stadium IV	3,0 %	564
Summe	6,6 %	1242

a: bezogen auf die Gesamtinzidenz von erwachsenen Patienten mit malignem Melanom für das Jahr 2010 (39)
Quelle: GEKID (39)

Wie in der Tabelle 3-M zusammenfassend dargestellt ist, werden im Jahr geschätzt 1.242 Patienten im Stadium III und IV neu diagnostiziert.

2. Anteile der Resezierbarkeit in den Krankheitsstadien III und IV

Das Ziel der Behandlung des malignen Melanoms ist primär kurativ i.S. einer R0-Resektion. Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten in den Stadien I, II und III möglich und ist deshalb als Therapie der Wahl anzusehen. Aufgrund besonderer Konstellationen (z.B. Lokalisation des Tumors) kann es jedoch vorkommen, dass bereits in diesen Stadien keine Resezierbarkeit mehr möglich ist. Dies trifft jedoch nur für eine geringe Anzahl von Patienten in den Stadien I, II, IIIA und IIIB zu (Tabelle 3-N). Im Stadium IIIC ist die Krebserkrankung bereits häufig so weit fortgeschritten, dass nach Daten von Surveillance Epidemiology And End Results (SEER17) für die U.S.-Bevölkerung bei 5,4 % der Patienten keine Resezierbarkeit mehr gegeben ist. Bei Patienten im Stadium IV, bei denen eine Fernmetastasierung vorliegt, ist eine mögliche R0-Resektion von Tumorgewebe bzw. Metastasen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Die Daten nach SEER17 (43) weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-N). Äquivalente Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms für Patienten in Deutschland konnten über eine systematische Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

Mangels Daten zum Anteil der Resezierbarkeit des Tumors im Stadium IV werden diese Patienten komplett der Zielpopulation zugerechnet, was eine Überschätzung der Anzahl der Patienten zur Folge hat.

Tabelle 3-N: Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Tumorregister München, Daten für die Jahre 1998-2012

AJCC-Krankheitsstadium	Anzahl der Patienten in Stadien IIIA-C, IV (Schätzung aus Schritt 2a)	Anteil nicht resezierbarer Patienten ^a	Anzahl nicht resezierbarer Patienten (n)
Stadium I			
Stadium IA		2,5 %	
Stadium IB		0,6 %	
Stadium II			
Stadium IIA		1,7 %	
Stadium IIB		1,3 %	
Stadium IIC		1,4 %	
Stadium III			
Stadium IIIA	226	1,8 %	4
Stadium IIIB	271	1,0 %	3
Stadium IIIC	181	5,4 %	10
Stadium IV	564	entfällt	564
Summe	1242		581
Quelle: Tumorregister München 2013 (44), eigene Berechnung ^a Roche Pharma AG 2012 (43)			

Wie in der Tabelle 3-N zusammenfassend dargestellt ist, werden im Jahr geschätzt 581 Patienten im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms neu diagnostiziert, dies entspricht der Zielpopulation unabhängig vom Versicherungsstatus.

3. Anzahl der GKV-Patienten

Zur Berechnung der Zielpopulation ist nur der Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu berücksichtigen. Der Anteil der GKV-Population liegt nach den aktuellsten Zahlen für 2012 bei 86,8 % der Bevölkerung. Diese Angabe basiert auf der GKV KM1-Statistik, in der 69,9 Mio. GKV-Versicherte angegeben werden, und der Einwohnerzahl für Deutschland auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (80,5 Mio.) (45, 46). Die Gültigkeit dieses Schätzers wird für den Anteil der gesetzlich versicherten Patienten auch für das Jahr 2013 angenommen.

Die oben genannten Ausführungen stellen die Grundlage zur Berechnung der Zielpopulation dar, die geschätzt aus **504 Patienten** ($581 * 86,8 \%$) besteht.

Bezogen auf die geschätzte Gesamtpopulation von 3895 Patienten (siehe Schritt 1), die sich pro Jahr insgesamt in einem fortgeschrittenen, malignen Melanom befinden, wird demnach bei einem Anteil von ca. 12,9 % (504 Patienten) das fortgeschrittenen maligne Melanom neu diagnostiziert.

4. Anteil der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Tumor

Bei einer Subgruppe der Patienten aus der Zielpopulation kann eine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor wirksam eingesetzt werden, die als eine mögliche ZVT zu Ipilimumab angesehen und im vorliegend Nutzendossier ergänzend dargestellt wird. Aus diesem Grund erfolgt eine separate Darstellung für die Patientengruppe, bei denen eine BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe nachweisbar ist.

Durch eine systematische Literaturrecherche hinsichtlich der Häufigkeit von BRAF-V600-Mutationen bei malignem Melanom wurde die Metaanalyse von Lee et al. aus dem Jahr 2011 identifiziert, die diese Fragestellung behandelte (26). In die gepoolte Analyse gingen Daten aus 36 Studien zum kutanen Melanom aus den Jahren 2003 bis 2010 ein. Bei insgesamt 2521 Fällen wurde eine BRAF-V600-Mutation in 1028 Tumoren identifiziert, was einem Anteil von etwa 41 % entspricht.

Wird dieser Anteil von 41 % auf die in Schritt 4 ermittelte Zielpopulation von 504 Patienten übertragen, so sind 207 Patienten BRAF-V600-Mutation positiv.

Die Tabelle 3-O fasst die Ergebnisse für jeden Berechnungsschritt für die Zielpopulation zusammen.

Tabelle 3-O: Zusammenfassende Darstellung der Berechnung der Zielpopulation

Patienten mit malignem Melanom	Anzahl	Quellen
Anzahl der neu-diagnostizierten Patienten im Stadium III und IV	1242	Inzidenz des malignen Melanoms bei Erwachsenen: GEKID-Abfrage in 2013 für das Jahr 2010 (39) ; Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose: Tumorregister München 1998-2012 (44)
Anzahl der neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen	581	Roche Pharma AG 2012 (43)
Anzahl der neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen (GKV-Bevölkerung)	504	KM1-Statistik für 2012 (45) und Statistisches Bundesamt 2011 (46)
Anzahl der neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen (GKV-Bevölkerung) mit BRAF-Status positiv	207	Lee et al. 2011 (26)
¹ definiert als nicht R0-resezierbare Patienten im Stadium III und IV		

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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	Neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen	erheblich	504
Ipilimumab ²	Neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen ¹ Melanomen mit BRAF-V600-Mutation-positiv ²	kein Zusatznutzen	207
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 und vor dem Hintergrund der Überschneidung der Nutzenbewertung von Ipilimumab und der erneuten Bewertung von Vemurafenib, wird für die BRAF-V600-Mutation-positive Population eine alternative ZVT ergänzend dargestellt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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 3-2). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit vor Behandlungsbeginn 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 BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom.

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.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z. B. dem Robert Koch-Institut (RKI, www.rki.de), wurden auf relevante Informationen hin durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version Februar 2013), herausgegeben durch das Onkologische Leitlinienprogramm, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quelle für die Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 herangezogen (14). Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Die Internetrecherche umfasste Suchen u.a. in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des Robert Koch-Instituts, der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), des Statistischen Bundesamts (Stat. BA), der Krebsregister der Länder und des Tumorzentrums München sowie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Durch diese umfassenden Recherchen konnten zur Inzidenz des malignen Melanoms und zur 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland aussagekräftige und aktuelle Daten identifiziert werden. Die Durchsicht und Selektion der identifizierten Literaturstellen und Datenquellen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.3 zitiert; bei verwendeten Datenbanken wurde der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

Bei der Informationsbeschaffung zu epidemiologischen Aspekten des malignen Melanoms wurde zusätzlich jeweils eine strukturierte Literaturrecherche a) zur Inzidenz und Prävalenz von BRAF-Mutationen sowie b) zur Resezierbarkeit bei diesem Melanom in der biomedizinischen Datenbank Pubmed durchgeführt. Nachfolgend ist der Suchstring der am 16.09.2013 durchgeführten Recherche zu BRAF-Mutationen bei malignen Melanomen dargestellt.

Tabelle 3-P: Suche in PubMed: BRAF-Mutationen bei malignem Melanom

		Begriffe	Treffer
Indikation	#1	"Melanoma"[Mesh] OR "Melanoma"[Tiab] OR Melanom*[Tiab]	92 009
BRAF-Mutation	#2	"Proto-Oncogene Proteins B-raf"[Mesh]	2901
	#3	BRAF[Tiab]	3737
	#4	#2 OR #3	4544
Epidemiologie	#5	incidence[Mesh] OR inciden*[Tiab]	639 983
	#6	prevalence[Mesh] OR prevalen*[Tiab]	482 836
	#7	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[Tiab]	1 591 089
	#8	frequency[Tiab] OR frequenc*[Tiab]	633 114
	#9	occurrence[Tiab]	554 558
	#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 654 943
Kombination	#11	#1 AND #4 AND #10	334
Filter	#12	Filters activated: Humans, English, German.	265

Durch zwei Reviewer wurden unabhängig voneinander diese Treffer in einem ersten Schritt (Filter 1) durch Sichtung von Titel und Abstract auf die Relevanz hinsichtlich der Fragestellung geprüft. Zuvor wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Für diese Suche wurde kein Filter hinsichtlich des Publikationszeitraumes gesetzt, da die mit der Entwicklung des Melanoms assoziierte BRAF-Mutation erst seit dem Jahr 2002 bekannt ist und alle bisher publizierte Literatur identifiziert werden sollte. Für jede ausgeschlossene Literaturstelle wurde nur ein Ausschlussgrund dokumentiert, auch wenn mehrere Ausschlussgründe zutreffend gewesen wären.

Ausschlussgründe in Filter 1 waren:

- A1: andere Indikation/kein Melanom
- A2: keine Häufigkeitsangabe zu BRAF-Mutationen
- A3: Sprache falsch (kein Englisch, kein Deutsch)
- A4: Spezifische(s) Population/Setting mit Vorabselektion, z.B. bei Patienten mit Schleimhautmelanom
- A5: Ethnische Zugehörigkeit ausschließlich Nicht-Kaukasier (z.B. Asiaten)

Nach dieser Selektion wurden 48 Publikationen als potenziell relevant erachtet. Von diesen erfolgte eine Volltextbewertung, wiederum durch zwei Reviewer unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der oben genannten definierten Ausschlusskriterien (Filter 2). Diskrepanzen kamen weder bei Filter 1 noch bei Filter 2 zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. Aufgrund der großen Trefferzahl wurde in Filter 2 ein zusätzlicher Ausschlussgrund ergänzt, um nur die methodisch hochwertigsten Publikationen in die Analyse mit einzuschließen: Es wurden nur systematische Reviews und Metaanalysen berücksichtigt. Unter den 48 Volltextpublikationen befand sich eine hochwertige Metaanalyse, die als höherrangig als alle weiteren Einzelpublikationen bewertet wurde. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Metaanalyse Lee et al. 2011 als Basis hinsichtlich des Anteils von BRAF-positiven Tumoren herangezogen. Die 47 weiteren Publikationen wurden nicht weiter berücksichtigt und im Filter 2 ausgeschlossen (Ausschlussgrund A6: keine Metaanalyse bzw. syst. Review).

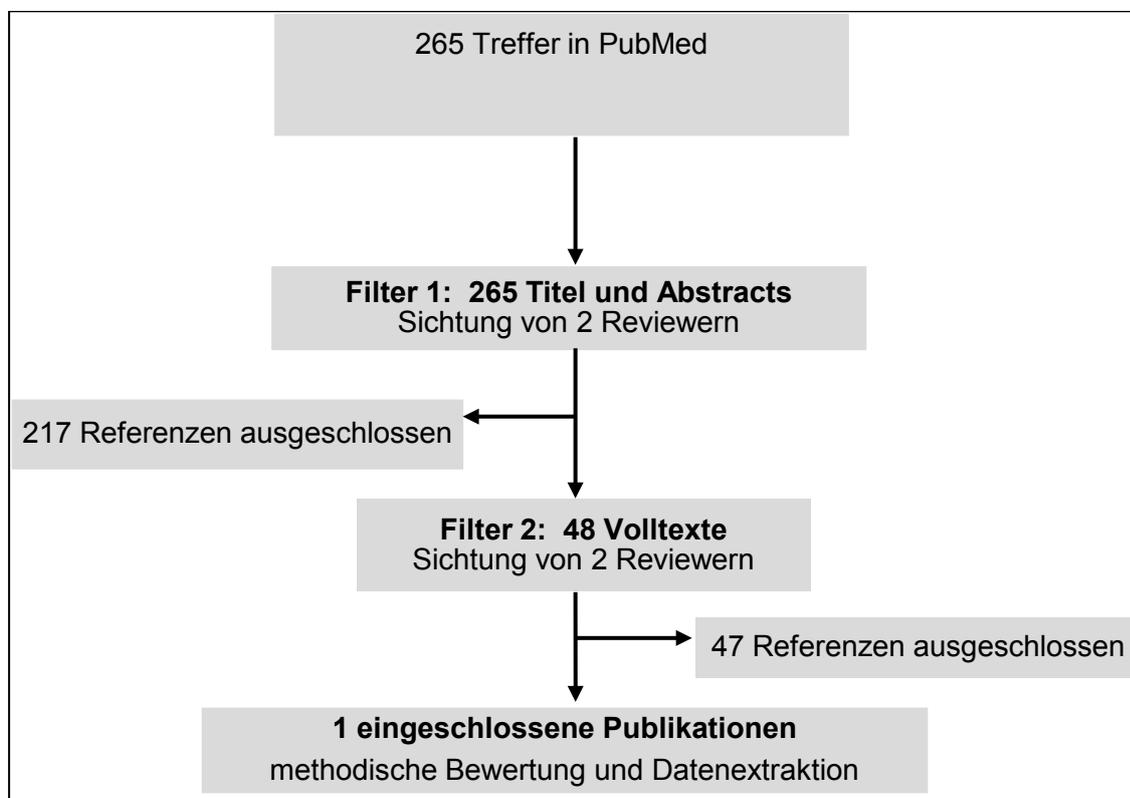


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zu BRAF-Mutationen bei malignem Melanom

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Da bei Testsuchen mit Begriffen wie „unresectable[Tiab] oder "non-resectable"[Tiab]“ hinsichtlich Sensitivität und Spezifität keine guten Rechercheergebnisse erzielt wurden, wurde die Recherche unter Berücksichtigung allgemeiner epidemiologischer Begriffe durchgeführt. Die Recherche wurde auf Daten aus Deutschland und Veröffentlichungen in

den letzten 10 Jahren beschränkt. Nachfolgend ist der Suchstring der am 16.09.2013 in Pubmed durchgeführten Recherche zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom dargestellt.

Tabelle 3-Q: Suche in PubMed: Resezierbarkeit bei malignem Melanom

		Begriffe	Treffer
Indikation	#1	"Melanoma"[Mesh]	70 340
	#2	"melanoma"[tiab]	73 661
	#3	Melanom*[tiab]	77 771
	#4	#1 OR #2 OR #3	92 009
Epidemiologie	#5	incidence[mesh] OR inciden*[tiab]	639 983
	#6	prevalence[mesh] OR prevalen*[tiab]	482 836
	#7	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab]	1 591 089
	#8	frequency[tiab]	559 147
	#9	occurrence[tiab]	1493
	#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 593 479
Studientyp	#11	(Prospective Studies[Mesh] OR (prospective [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Retrospective Studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Longitudinal Studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Follow-Up Studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Cohort Studies[Mesh] OR (cohort[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))) OR (Cross-Sectional Studies[Mesh] OR cross-sectional[tiab]) OR (Registries[Mesh] OR (regist*[tiab] and (data [tiab] or analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab]))) OR (observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR (population[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))	2 281 464
Kombination	#12	#4 AND #10 AND #11	6607
Land	#13	german* [tiab] OR Germany[Mesh]	171 467
Kombination	#14	#4 AND #10 AND #11 AND #13	229
Filter	#15	Filters activated: Publication date from 2003/01/01 to 2013/09/16, Humans, English, German	118

Über eine zusätzliche Handsuche (Homepages des RKI, der GEKID, des Stat. BA, der Krebsregister der Länder und des Tumorzentrums München) wurden keine zusätzlich

relevanten Quellen mit Datenmaterial für Deutschland identifiziert, sodass insgesamt 118 publizierte Abstracts bzw. Datenquellen vorlagen. Zwei Reviewer prüften unabhängig voneinander in Titel und Abstracts auf Relevanz hinsichtlich der Fragestellung (Filter 1). Zuvor wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Für jede ausgeschlossene Literaturstelle wurde nur ein Ausschlussgrund dokumentiert, auch wenn mehrere Ausschlussgründe zutreffend gewesen wären.

Ausschlussgründe waren:

- A1: andere Indikation/kein Melanom
- A2: keine Angabe zu Stadieneinteilung
- A3: keine Angabe zur Resezierbarkeit
- A4: Spezifische(s) Population/Setting mit Vorabselektion
- A5: Mehrfachpublikation
- A6: Ausschließlich Daten für andere Länder als Deutschland
- A7: Sprache falsch (kein Englisch, kein Deutsch)
- A8: Studienzeitraum falsch

Nach dieser Selektion wurden 18 Publikationen als potenziell relevant erachtet. Von diesen erfolgte eine Volltextbewertung (Filter 2), wiederum durch zwei Reviewer unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der oben genannten definierten Ausschlusskriterien. Diskrepanzen kamen weder bei Filter 1 noch bei Filter 2 zustande und wären ggf. durch Diskussion oder das Hinzuziehen eines dritten Reviewers aufgelöst worden. In den 18 Volltextpublikationen wurden keine relevanten Ergebnisse identifiziert, die für die Fragestellung der Resezierbarkeit bei malignem Melanom herangezogen werden konnten.

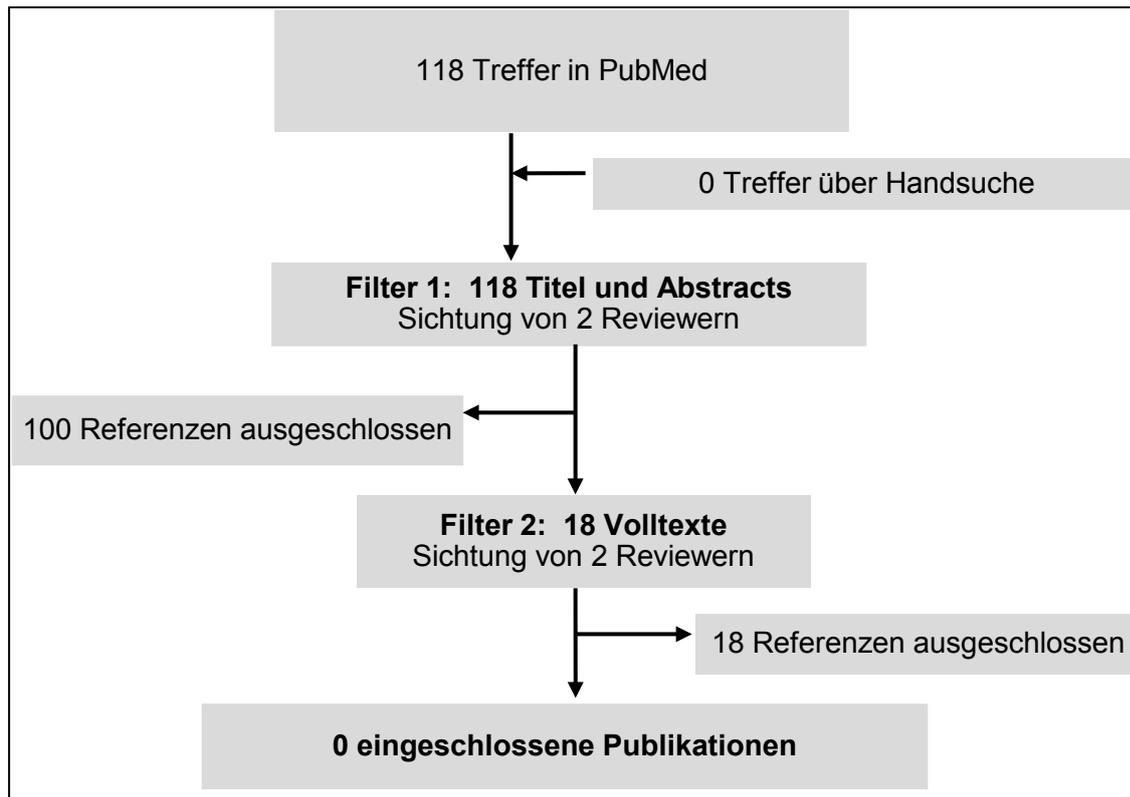


Abbildung 3-6: Flussdiagramm zur Identifikation von Publikationen zur Resezierbarkeit bei malignem Melanom in Deutschland

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2014 bis 2018) wurde auf Basis von Daten aus den Jahren 2008 -2010 der GEKID (Variante 1) sowie aus den Jahren 2008 und 2012 (Prognose) des Robert Koch-Instituts über eine lineare Regression der zukünftige Trend abgebildet. Die Berechnungen wurden mittels des Programms Excel erstellt.

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 (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Köln2013.
2. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 65-81.
3. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting

distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment cell & melanoma research*. 2011;24(5):879-97.

4. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C, editor. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 106-26.
5. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 223-32.
6. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C, editor. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 216-21.
7. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes & development*. 2006;20(16):2149-82.
8. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 83-95.
9. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(2):201-11.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening vom 15. November 2007. Siegburg: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2008.
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):6199-206.
12. 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):3622-34.
13. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2001;14(5):280-90.
14. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.
15. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Juli 2011.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. 02. August 2012.

17. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
18. Bristol-Myers Squibb. MDX010-20.2012.
19. Bristol-Myers Squibb. CA184024. 2012.
20. Bristol-Myers Squibb. CA184332. 2013.
21. Bristol-Myers Squibb. CA184338. 2013.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei malignem Melanom. IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 86. Abschlussbericht. Auftrag: D06-01F. Version: 1.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Stand: 23.05.2011.
25. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-07. Version 1.0. . Köln: IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 27.04.2012.
26. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. The British journal of dermatology. 2011;164(4):776-84.
27. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Juni 2013.
28. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. München: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; Stand: August 2013.
29. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. Lancet Oncol. 2003 Dec;4(12):748-59.
30. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Melanom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin2013. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>.
31. 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):527-34.

32. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):809-19.
33. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010 Dec 16;468(7326):973-7.
34. Bristol-Myers Squibb. CA184004. 2008.
35. Jackson J, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow S, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma Abstract tumors and response to ipilimumab. 2011.
36. Margolin K, Wong S, Penrod J, Song J, Chang I, Johnson D, et al., editors. Effectiveness and Safety of First-Line Ipilimumab 3mg/kg Therapy for Advanced Melanoma: Evidence From a U.S. Multisite Retrospective Chart Review. [Poster presented at] European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO); 2013, Sep 27-Oct 1; Amsterdam.
37. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2014. 2013.
38. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; 2012.
39. GEKID.de. Malignes Melanom der Haut. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inziden) [Datenstand Dezember 2012]: Available from: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php.
40. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Hautkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 22. . Berlin: Robert Koch-Institut; 2004.
41. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. ; 2010.
42. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010.
43. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 3 A. 17.02.2012.
44. Tumorregister München. Malignes Melanom. C43. Stadienverteilung. Diagnosejahrgang 1998-2012. Datenbankstand: 30.04.2013 2013 [cited 2013 Jun 05]. Available from: <http://tumorregister-muenchen.de>.
45. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Berlin: GKV-Spitzenverband; Juli 2013.
46. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2011 [cited 2013 Sep 05]. Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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)
zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab ¹	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	1 x alle 3 Wochen (Induktionstherapie mit einer i.v.-Infusion über 90 Minuten alle 3 Wochen für maximal 4 Infusionen)	Induktionstherapie mit maximal 4 Infusionen	¹
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin ²	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Zyklen: 850 mg / m ² Körperoberfläche als i.v.-Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Vemurafenib ²	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	kontinuierlich 2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
¹ Behandlungsdauer gemäß Fachinformation Ipilimumab (1) ² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.				

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Ipilimumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Ipilimumab entsprechen der Dosierungssempfehlung laut Fachinformation von Ipilimumab (1). Die Behandlung besteht aus einer *einmaligen* Induktionstherapie mit maximal 4 Infusionen im Abstand von jeweils 3 Wochen.

Gemäß Fachinformation ist Ipilimumab intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten zu verabreichen; daher wird ein Behandlungstag je Infusion für die Berechnung angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Dacarbazin

In den Fachinformationen von Dacarbazin sind verschiedene Angaben zum Behandlungsmodus bei der Behandlung des malignen Melanoms aufgeführt: „Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg / m² Körperoberfläche / Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15 – 30 Minuten) verabreicht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, 850 mg / m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen zu verabreichen.“ (2, 3).

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ gibt zur Therapieempfehlung für Dacarbazin folgende Dosierungsmöglichkeiten an: „800 – 1200 mg / m² i.v. Tag 1 alle 3 – 4 Wochen oder 250 mg / m² i.v. Tag 1 – 5 alle 3 – 4 Wochen“ (4).

Zur Ermittlung des adäquaten Behandlungs-Schemas wird folgender Therapiemodus gewählt:

850 mg / m² Körperoberfläche pro Tag als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 – 60 Minuten 1 x alle 3 Wochen.

Dieser Therapiemodus entspricht den Angaben der Fachinformation, den Empfehlungen der S3-Leitlinie und wurde auch in der Zulassungsstudie CA184024 (BMS-734016) verwendet (2-5).

Für die Berechnung wird ein Behandlungstag je Zyklus zugrunde gelegt. Eine maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Dacarbazin (2, 3) nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist (6).

Der Vorgabe, zur Kalkulation die kontinuierliche Gabe heranzuziehen, wird gefolgt, um die gewünschte Standardisierung der Kosten auf ein Jahr zu ermöglichen. Zugleich entspricht diese Darstellung nicht der realen Versorgungssituation und gibt somit nicht die Kosten der Therapie für die GKV wieder.

Angaben zum Behandlungsmodus von Vemurafenib

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib 960 mg zweimal täglich „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.“ (7).

Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vemurafenib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden (6).

Der Vorgabe, zur Kalkulation die kontinuierliche Gabe heranzuziehen, wird gefolgt, um die gewünschte Standardisierung der Kosten auf ein Jahr zu ermöglichen.

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: 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
zu bewertendes Arzneimittel		

Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	4 ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	17 ¹
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	365 ¹
¹ Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.		

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

Ipilimumab wird als Infusion an einem Behandlungstag verabreicht. Mit maximal 4 Infusionen für die einmaligen Induktionstherapie ergeben sich insgesamt also maximal vier Behandlungstage insgesamt (1).

Dacarbazin wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr (2, 3).

Vemurafenib wird kontinuierlich zweimal täglich verabreicht. Dies entspricht maximal 365 Behandlungstagen im Jahr (7).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)
zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab	Einmalig 1000 mg (4 x Durchstechflasche YERVOY® 50 mg, 4 x Durchstechflasche YERVOY® 200 mg) ¹
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	274 DDD (34 Durchstechflaschen Detimedac® 1000 mg)
Vemurafenib	365 DDD (2920 Tabletten à 240 mg)
<p>¹ Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des gewichtsabhängig dosierten Arzneimittels Ipilimumab beziehen sich auf das laut Statistischem Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener von 75,6 kg (8). Bei den folgenden Überlegungen wird konservativ davon ausgegangen, dass der Anbruch nicht weiterverwendet werden kann und somit für einen Standard- Patienten stets 1000 mg verbraucht und erstattet werden.</p> <p>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 (9).</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) (10), eine nationale DDD (10mg / kg) ohne weitere Erläuterung bzgl. des Induktionsregimes vorgeschlagen (11). B-MS hält dies für nicht sachgerecht (12) und stellt den Verbrauch in mg / Jahr dar.</p> <p>Der Verbrauch von Ipilimumab entspricht der einmaligen Induktionstherapie mit bis zu 4 Infusionen (1); es handelt sich also nicht um einen jährlich wiederkehrenden Verbrauch.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der angenommenen jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ipilimumab

Laut Fachinformation liegt das empfohlene Induktionsregime über maximal vier Infusionen Ipilimumab bei 3 mg / kg (1), was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 75,6 kg (8) 226,8 mg entspricht. Laut Fachinformation von Ipilimumab ist nicht verwendetes Arzneimittel („Anbruch“) innerhalb von 24 Stunden weiterzuverwenden oder zu entsorgen (1).

Die in Tabelle 3-5 vorgenommene Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, *eventuell* entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (13). Demnach geht die 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 1000 mg (bis zu 4 x 250 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus.

In der Versorgungsrealität ist jedoch trotz der geringen Patientenzahlen nicht davon auszugehen, dass der Anbruch regelhaft zu entsorgen ist. Vielmehr findet die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in spezialisierten Zentren statt, in denen durch gezielte Einbestellung der Patienten zur Therapie mit Ipilimumab Verwurf vermieden wird und die Kosten für die GKV reduziert werden. Die Berechnung stellt demnach eine Überschätzung der Kosten der Therapie für die GKV dar.

Weiterhin stellt auch die Annahme, dass alle Patienten das komplette Induktionsregime erhalten, eine Überschätzung der Kosten der Therapie für die GKV dar. In der Zulassungsstudie MDX010-20 wurden durchschnittlich 3,4 Infusionen (9) gegeben. Dieser durchschnittliche Versorgungsbedarf wird im Rahmen der Darstellung der Kosten unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (vgl. 3.3.6) herangezogen.

In der deutschen Version der ATC / DDD-Klassifizierung ist seit 01.01.2012, abweichend von der Empfehlung der WHO, die keine DDD vergeben hat (10), ohne nähere Erläuterung eine DDD von 10 mg in parentaler Gabe angegeben (11). Hierdurch kann der Eindruck entstehen, dass Ipilimumab als tägliche Infusion (d.h. mit bis zu 3650 mg / Jahr) verabreicht würde. 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 (12).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Dacarbazin

Entsprechend der Angaben der Fachinformation, den Empfehlungen der S3-Leitlinie und auch der Zulassungsstudie CA184024 (BMS-734016) wurde Dacarbazin in einer Dosis von 850 mg / m² Körperoberfläche pro Tag 1 x alle 3 Wochen verabreicht (2-5).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs werden die Destatis Mikrozensus-Daten auf Basis der deutschen Bevölkerung verwendet. Hiernach beträgt die durchschnittliche Körpergröße 172 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 75,6 kg (8). Die entsprechende Körperoberfläche (KOF) berechnet sich nach der Formel von Dubois & Dubois (14):

$$\text{KOF} = (\text{G}^{0,425}) * (\text{H}^{0,725}) * 71,84 = 1,89 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen)}$$

mit: G = Gewicht und H = Körpergröße.

Der Durchschnittsverbrauch von 1606,5 mg pro Behandlungstag (850 mg / m² KOF pro Tag * 1,89 m² KOF) entspricht aufgerundet 2 Packungen mit einer Wirkstärke von 1000 mg

Dacarbazin je Durchstechflasche pro Behandlungstag (jede Packung enthält 1 Durchstechflasche). Gemäß der Fachinformation von Dacarbazin muss die rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung sofort verwendet werden (2). Die Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, *eventuell* entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen (13).

Die Anwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 kg folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Durch dieses Vorgehen entsteht eine Überschätzung der Therapiekosten für Ipilimumab, da Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom krankheitsbedingt ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht haben als die Gesamt-Bevölkerung. Für Dacarbazin ist in der deutschen Version der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung eine DDD von 0,1 g zur parenteralen Verabreichung angegeben (11).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD ergibt: $850 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ KOF pro Tag} * 1,89 \text{ m}^2 \text{ KOF} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 0,1 \text{ g} = 274 \text{ DDD}$ (aufgerundete Wert). Dies entspricht 34 Packungen 1000 mg Detimedac[®] pro Jahr.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vemurafenib

Laut Fachinformation wird Vemurafenib in einer Dosis von 1920 mg pro Tag (4 Tabletten à 240 mg morgens und 4 Tabletten à 240 mg abends) verabreicht (7). Die Tagesdosis der Fachinformation entspricht den DDD-Angaben der deutschen Version der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), nach der für Vemurafenib eine DDD von 1,92 g zur oralen Verabreichung angegeben ist (11).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD ergibt: $240 \text{ mg} * 8 \text{ Tabletten pro Tag} * 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 1920 \text{ mg} = 365 \text{ DDD}$. Dies entspricht 2920 Tabletten pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: 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
zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	5266,55 € / Packung (1 Durchstechflasche YERVOY® 50 mg)	4584,70 € (1,85 € ¹ ; 680 € ²)
	20 894,22 € / Packung (1 Durchstechflasche YERVOY® 200 mg)	18 172,37 € (1,85 € ¹ ; 2720 € ²)
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dacarbazin	213,27 € / Packung (1 Durchstechflasche Detimedac® 1000 mg)	130,63 € (1,85 € ¹ ; 9,60 € ² ; 55,19 € ³ ; 16,00 € ⁴)
Vemurafenib	2888,69 € / Packung (Zelboraf® 240 mg Filmtabletten)	2517,24 € (1,85 € ¹ ; 369,60 € ²)
Stand Lauer-Taxe 20.November (15-17)		
¹ Rabatt nach §130 SGB V		
² Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V		
³ Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V		
⁴ Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Der im Rahmen der Verhandlungen nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vom 02.08.2012 vereinbarte Rabatt für Ipilimumab ist bei den folgenden Kostenberechnungen nicht berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-5) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-6) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Die Angaben zur Berechnung sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 3-R) detailliert dargestellt:

Tabelle 3-R: Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten von Ipilimumab aus GKV-Perspektive

Bezeichnung	YERVOY® 50 mg	YERVOY® 200 mg
Apothekenabgabepreis (AVP)	5266,55 €	20 894,22 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	- 1,85 €	- 1,85 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	- 680,00 €	- 2.720,00 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (AVP – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	4584,70 €	18 172,37 €
Maximale Kosten für die einmalig anfallende Induktionstherapie aus GKV-Perspektive^a	(4584,70 € + 18 172,37 €) * 4 Behandlungen = 91 028,28 €	
^a Der Verbrauch von Ipilimumab entspricht der einmaligen Induktionstherapie mit bis zu 4 Infusionen (1); es handelt sich also nicht um einen jährlich wiederkehrenden Verbrauch. Stand Lauer-Taxe 15.11.2013 (15)		

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ipilimumab wurden unter Berücksichtigung einer patienten- und therapiegerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination Apothekenabgabepreise von YERVOY® 50 mg und YERVOY® 200 mg aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.11.2013) entnommen (15). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive jeweils von 4584,70 € und 18 172,37 € pro Packung für YERVOY® 50 mg und für YERVOY® 200 mg.

Auf Basis eines Durchschnittsverbrauchs pro Patient von 1000 mg ergeben sich einmalig anfallende Arzneimittelkosten insgesamt von 91 028,28 € pro Patient (22 757,07 € pro Infusion * 4 Behandlungen für ein einmalig anfallendes Induktionsregime).

Bei der geforderten Berechnung der Kosten bei Abrechnung als Fertigarzneimittel 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 (1) ist Ipilimumab als parenterale Zubereitung gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe (18) abzurechnen. Entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA wird der in der Hilfstaxe vereinbarte Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger

parenteraler Zubereitungen dem Apothekenabgabepreis als „näherungsweise Abbildung der Therapiekosten“ als „sonstige GKV-Leistung“ hinzugerechnet (19).

Eine weitere Überschätzung ergibt sich jedoch aus der geforderten rechnerischen Einbeziehung *eventuell* entstehenden Verwurfs.

Die real der GKV entstehenden Kosten sind in Tabelle 3-S dargestellt.

Tabelle 3-S: Berechnung der realen Arzneimittelkosten von Ipilimumab als parenterale Zubereitung aus GKV-Perspektive

Bezeichnung	Kosten je zubereiteter Infusion (227 mg)
Abrechenbarer Apothekeneinkaufspreis / mg ¹	85,1925 €
Apothekeneinkaufspreis für 250 mg ²	(85,1925 € * 250) = 21.298,13 €
zzgl. Zubereitungspauschale ³	+ 67,00 €
zzgl. Mehrwertsteuer (19 %)	+ 4059,37 €
abzgl. Rabatt des pU (6 % 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 * 0,06) = 31.160,32 €
abzgl. Rabatt nach §130b SGB V ⁵	1350,00 €
Kosten je Zubereitung (eine Infusion) aus GKV-Perspektive	= 22.914,18 €
Kosten für die einmalig anfallende Induktionstherapie aus GKV-Perspektive⁶	(3,4⁷ * 227 mg) = 73.325,37 €

¹ Günstigster mg-Preis auf Basis Apothekeneinkaufspreis (Stand 15.11.2013). Nicht berücksichtigt werden konnten etwaige abweichende Regelungen in Verträgen nach §129a SGB V, da diese Informationen nicht öffentlich verfügbar sind (15).

² Konservativer Ansatz unter Berücksichtigung etwaigen Verwurfs.

³ Nach Hilfstaxe Anlage 3; mögliche weitere Kosten, die durch Verbrauchsmaterial anfallen, werden als von der Hilfstaxe abgedeckt angenommen (18).

⁴ Der Rabatt des pU (6 %) entfällt nur auf die tatsächlich infundierte, nicht aber die verworfene Wirkstoffmenge.

⁵ Herstellerrabatte nach §130b SGB V für 200 mg und 50 mg, Stand Lauer-Taxe 15.11.2013 (15).

⁶ Der Verbrauch von Ipilimumab entspricht der einmaligen Induktionstherapie (1); es handelt sich also nicht um einen jährlich wiederkehrenden Verbrauch

⁷ Basierend auf durchschnittlichem Verbrauch 3,4 Gaben (9).

Angaben zu den Kosten von Dacarbazin

Die Angaben zur Berechnung sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 3-T) detailliert dargestellt:

Tabelle 3-T: Berechnung der Arzneimittelkosten von Dacarbazin aus GKV-Perspektive

Bezeichnung	Detimedac® 1000 mg
Apothekenabgabepreis (AVP)	213,27 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	- 1,85 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	- 9,60 €
abzgl. Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V	- 55,19 €
abzgl. Generikarabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V	- 16,00 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (AVP – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt – Preismoratorium – Generikarabatt)	130,63 €
Jährliche Kosten aus GKV-Perspektive	130,63 € * 34 Packungen pro Jahr = 4441,42 €
Stand Lauer-Taxe 15.11.2013 (16)	

Der Apothekenabgabepreis für Dacarbazin beruht auf der Wirkstärke von Detimedac® 1000 mg pro Durchstechflasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.11.2013) entnommen (16). Der Apothekenabgabepreis beträgt 213,27 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 130,63 € pro Packung.

Basierend auf dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Packungen pro Patient ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten insgesamt von 4441,42 € (130,63 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr) pro Patient.

Angaben zu den Kosten von Vemurafenib

Die Angaben zur Berechnung sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 3-U) detailliert dargestellt:

Tabelle 3-U: Berechnung der Arzneimittelkosten von Vemurafenib aus GKV-Perspektive

Bezeichnung	Zelboraf® 240 mg
Apothekenabgabepreis (AVP)	2888,69 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	1,85 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	369,60 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (AVP – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	2517,24 €
Jährliche Kosten aus GKV-Perspektive	2517,24 € / 56 Tabletten pro Packung * 2920 Tabletten pro Jahr = 131 256,09 €
Stand Lauer-Taxe 15.11. 2013 (17)	

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Vemurafenib wurde der Apothekenabgabepreis von Zelboraf® 240 mg von 2888,69 € (inkl. 19 % MwSt) aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.11.2013) entnommen (17). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2517,24 € pro Packung (56 Filmtabletten à 240 mg).

Von Vemurafenib werden 4 Tabletten à 240 mg zweimal täglich gegeben; eine Betrachtung auf Basis vollständiger Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten führt zur Überschätzung der Jahrestherapiekosten von Vemurafenib. Deshalb eignet sich eine standardisierte Kostenerhebung auf Packungsebene für Vemurafenib nicht. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Tablette à 240 mg Bezug genommen.

Der Preis von 2517,24 € pro Packung entspricht 44,95 € pro Tablette (2517,24 € / 56 Tabletten pro Packung). Basierend auf dem Jahresdurchschnittsverbrauch von 2920 Tabletten pro Patient pro Jahr ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 131 256,09 € (44,95 € * 2920 Tabletten) pro Patient.

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 3-7 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 3-7: 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.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		Praxisklinische Betreuung	1	4
		Intravenöse Infusion	1	4
		Überwachung der Leberwerte	1	4
		Überwachung der Schilddrüsenwerte	1	4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		Intravenöse Infusion	1	17
		Blutbildkontrolle	1	17
		Überwachung der Lebergröße	1	17
		Überwachung der Leberfunktion	1	17
		Überwachung der Nierenfunktion	1	17
		Zuschlag für die Herstellung einer	1	17

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.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)		
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		BRAF-V600-Mutationstest	1	2
		EKG-Überwachung	1	3
		Elektrolyt-Überwachung	1	3
		Überwachung der Leberenzyme	1	13
		Bilirubin-Kontrolle	1	13

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen für Ipilimumab, Dacarbazin und Vemurafenib wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigen, die durch erforderliche zusätzlichen Leistungen (bspw. notwendige diagnostische Tests, regelmäßig durchzuführende Laboruntersuchungen etc.) angefallen sind. Zugleich sind nur die in den Fachinformationen definierten Soll / Muss-Kriterien zu erforderlichen Maßnahmen zu betrachten, die für alle Patienten während der Therapie empfohlen werden. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben werden die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt. Bei Angaben je Behandlungszyklus wurden die Mengen mit der Anzahl der jeweiligen Behandlungszyklen pro Jahr multipliziert.

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Behandlung mit Ipilimumab

Grundpauschale onkologische Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformation von Ipilimumab „Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.“(1). Daher sind die Behandlungspauschale für die onkologischen Fachärzte und die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich.

Diese ärztlichen Leistungen fallen für die Patienten unter der Therapie mit Iplimumab einmalig pro Quartal an.

Praxisklinische Betreuung und Nachsorge

Entsprechend der Anforderungen der Fachinformationen wird im empfohlenen Induktionsregime Ipilimumab intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht (1). Somit erfolgt die praxisklinische Betreuung für die Dauer der Infusionszeit (mehr als 2 Studien) sowie Vor- und Nachbetreuung und fällt einmal pro Behandlungszyklus für Ipilimumab an.

Intravenöse Infusion

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Ipilimumab durch Verabreichung einer intravenösen Infusion. Diese ärztlichen Leistungen fallen einmal pro Behandlung an (1).

Laboruntersuchungen

Die in Tabelle 3-7 dargestellten Anzahlen und Häufigkeiten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Ipilimumab orientieren sich an den Angaben der Fachinformationen von Ipilimumab: „Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von YERVOY® müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden.“ (1).

Daraus ergibt sich je eine Bestimmung der Leber- und Schilddrüsenwerte pro Infusion respektive maximal vier Bestimmungen beider Untersuchungen pro Patient pro Jahr.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Aufgrund der Anforderungen der Fachinformation ist die Herstellung einer Infusionslösung von Ipilimumab als parenterale Zubereitungen erforderlich (1). Die näherungsweise Abbildung der Therapiekosten erfolgt durch die Berücksichtigung der in der Hilfstaxe vereinbarten Herstellungskosten zusätzlich zum Apothekenverkaufspreis (vgl. (19)).

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Behandlung mit Dacarbazin

Grundpauschale onkologische Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Dacarbazin nur von einem erfahrenen Onkologen bzw. Hämatologen durchgeführt werden (2). Daher sind die Behandlungspauschale für die onkologischen Fachärzte und die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für die Patienten unter der Therapie mit Dacarbazin einmalig pro Quartal an.

Intravenöse Infusion

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Dacarbazin durch Verabreichung einer intravenösen Infusion. Diese ärztlichen Leistungen fallen einmal pro Behandlung an (2).

Laboruntersuchungen

Gemäß Fachinformation von Dacarbazin sind folgende notwendigen Laboruntersuchungen zu identifizieren (2):

- „Während der Behandlung mit Detimedac sind häufige Blutbildkontrollen sowie die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion erforderlich.“
- „Der regelmäßigen Überwachung von Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) kommt daher besondere Bedeutung zu.“
- „Aufgrund einer möglichen Knochenmarksuppression ist eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen notwendig.“

In der Fachinformation sind keine Angaben zu Laborwerten und zur Häufigkeit der Überwachungen angegeben (2). Daher wird angenommen, dass sämtliche Laboruntersuchungen mindestens 1mal pro Behandlungszyklus durchgeführt werden müssen. Ausgehend von 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben sich jeweils 17 Untersuchungen pro Patient pro Jahr.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Aufgrund der Anforderungen der Fachinformation ist die Herstellung einer Infusionslösung von Dacarbazin als parenterale Zubereitungen erforderlich (2). Die näherungsweise Abbildung der Therapiekosten erfolgt durch die Berücksichtigung der in der Hilfstaxe vereinbarten Herstellungskosten zusätzlich zum Apothekenverkaufspreis (vgl. (19)).

Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Behandlung mit Vemurafenib

Grundpauschale onkologische Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

„Die Behandlung mit Vemurafenib soll von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.“ (7). Entsprechend der Anforderungen der Fachinformation sind die Behandlungspauschale für die onkologischen Fachärzte und die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für die Patienten unter der Therapie mit Vemurafenib einmalig pro Quartal an.

Diagnostische Tests

Laut Fachinformation von Vemurafenib muss bei allen Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus vor der Therapie belegt werden (7). Laut G-BA-Beschluss sind etwa 50% der Patienten mit Melanomen BRAF-V600-Mutation-positiv; daher sind zur Identifizierung eines Vemurafenib-Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig (20).

Regelmäßiges Monitoring und Laboruntersuchungen

Gemäß Fachinformation müssen EKG und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) vor der Behandlung mit Vemurafenib, nach einem Monat der Behandlung sowie nach einer Dosisänderung bei allen Patienten überwacht werden (7). Somit ergeben sich 3 Untersuchungen pro Jahr, die jeweils einmal vor Behandlungsbeginn, nach einem Monat sowie nach einer Dosisanpassung durchzuführen sind.

„Leberenzyme (Transaminasen und alkalische Phosphatase) und Bilirubin sollen vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung jeden Monat, oder je nach klinischer Indikation, überwacht werden.“ (7). Auf Basis eines Zeitraums von einem Jahr ergeben sich für die Überwachung der Leberenzyme und des Bilirubinwertes jeweils 13 Untersuchungen (einmal vor Behandlungsbeginn und 12-mal während der Therapie).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro ¹
zu bewertendes Arzneimittel: Ipilimumab	
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM Ziffer 13492) ¹	32,00 €
Laboratoriumsmedizinische Pauschalen (EBM Ziffer 12220) ¹	1,40 €
Praxisklinische Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden (EBM Ziffer 01510) ¹	50,20 €
Intravenöse Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM Ziffer 02101) ¹	15,70 €
Überwachung der Leberwerte ²	1,25 €
GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	0,25
GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM Ziffer 32071)	0,25
Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	0,25
Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	0,25
Überwachung der Schilddrüsenwerte ³	10,40 €
TSH (EBM Ziffer 32101)	3,00
fT3 (EBM Ziffer 32321)	3,70
fT4 (EBM Ziffer 32320)	3,70
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	79,00 €
zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin	
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM Ziffer 13492) ¹	32,00 €
Laboratoriumsmedizinische Pauschalen (EBM Ziffer 12220) ¹	1,40 €
Intravenöse Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM Ziffer 02100) ¹	5,70 €
Vollständiges Blutbild mit automatisierter Differenzierung (EBM Ziffer 32122)	1,10 €
Überwachung der Lebergröße (Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe; EBM Ziffer 33042)	15,70 €
Überwachung der Leberfunktion ²	1,25 €
GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	0,25
GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	0,25
Gamma-GT (EBM Ziffer 32071)	0,25
Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	0,25
Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	0,25
Überwachung der Nierenfunktion ⁴	0,50 €
Harnstoff (EBM Ziffer 32065)	0,25
Kreatinin (EBM Ziffer 32066)	0,25
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	79,00 €
zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro ¹
Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM Ziffer 13492) ¹	32,00 €
Laboratoriumsmedizinische Pauschalen (EBM Ziffer 12220) ¹	1,40 €
BRAF-V600 Mutationstest ⁵ (Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation ⁶)	85,50 €
Amplifikation mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (EBM-Ziffer 11321)	15,60 €
Sequenzierung (EBM-Ziffer 11322).	69,90 €
EKG (EBM Ziffer 27320)	8,00 €
Elektrolyt-Überwachung	1,00 €
Kalium (EBM Ziffer 32081)	0,25
Calcium (EBM Ziffer 32082)	0,25
Natrium (EBM Ziffer 32083)	0,25
Chlorid (EBM Ziffer 32084)	0,25
Vollständiges Blutbild mit automatisierter Differenzierung (EBM Ziffer 32122)	1,10 €
Überwachung Leberenzyme	0,75 €
GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	0,25
GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	0,25
Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	0,25
Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	0,25 €
¹ EBM 2013 Stand: 4. Quartal 2013 (21))	
² Quelle: Teschke 2001 (22)	
³ Quelle: Roflsmeier 2009 (23)	
⁴ Quelle: Herold et al. 2010 (24)	
⁵ Die Berechnung erfolgt näherungsweise analog zu EBM-Ziffern zur humangenetischen Mutationstestung (6).	
⁶ Quelle: Garbe et al. 2011 (25)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern für die in Tabelle 3-8 dargestellten diagnostische Tests und Laboruntersuchungen herangezogen. Der aktuell gültige bundeseinheitliche Orientierungswert und der kalkulatorische Punktwert liegen bei 10 Cent (Stand: 30.08.2013) (26).

Ärztliche Leistungen

Die aufgeführten Kosten pro Einheit der einzelnen GKV-Leistungen für zusätzlich notwendige ärztlichen Leistungen in Bezug auf onkologische Grundpauschale, labormedizinische Pauschale und praxisklinische Betreuung wurden aus dem EBM 2013

(Stand: 4. Quartal 2013) entnommen (21). Laut EBM 2013 werden diese Leistungen pro Quartal wie angegeben vergütet.

Intravenöse Infusionstherapie

Die Kosten für intravenöse Infusionstherapie fallen abhängig von der Therapiedauer unterschiedlich an. Anhand des EBM 2013 (Stand: 4. Quartal 2013) wird eine mindestens 10 Minuten Infusionstherapie mit 5,70 € pro Behandlung vergütet. Bei einer mindestens 60 Minuten Infusionstherapie wird mit 15,70 € pro Behandlung vergütet (21).

EKG

Entsprechend den Angaben aus dem EBM 2013 (Stand: 4. Quartal 2013) wird eine EKG-Untersuchung mit 8 € vergütet (21).

BRAF-V600-Mutationstest

Für den BRAF-V600-Mutationstest liegt derzeit keine spezifische Gebührenordnungsposition vor; daher erfolgt die Berechnung näherungsweise analog zu bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung (20).

Die EBM-Ziffern (11321 und 11322) zum "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation" werden für die Berechnung verwendet (21), da das klassische Verfahren zur Mutationsanalyse in einer Amplifikation des zu untersuchenden Genabschnittes mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit anschließender Sanger-Sequenzierung besteht (25). Bei einem bundeseinheitlichen Punktwert von 0,10 € pro EBM-Punkt ergeben sich für die EBM-Ziffern 11321 und 11322 Kosten von insgesamt 85,50 € (15,60 € + 69,90 €).

Regelmäßige Laboruntersuchungen zur Überwachung

Die aufgeführten Kosten pro Einheit der einzelnen GKV-Leistungen für zusätzlich notwendige Laboruntersuchungen wurden aus dem EBM 2013 (Stand: 4. Quartal 2013) entnommen (21). Laut EBM 2013 werden diese Leistungen pro Untersuchung wie angegeben pauschal vergütet.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteraler Zubereitungen

Die in Tabelle 3-6 geforderte Darstellung der Kosten auf Basis des in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreis (AVP) beinhaltet nicht die Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen. Zur näherungsweisen Abbildung der Therapiekosten wird der in der Hilfstaxe vereinbarte Zuschlag für die Herstellung zusätzlich zum AVP herangezogen (vgl. (19)). Entsprechend Anlage 3 der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29.02.2012) fällt je applikationsfertiger Zubereitung ein Zuschlag in Höhe von 79 € an (18).

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: 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
zu bewertendes Arzneimittel				
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	128,00 €	64 512,00 €
		Laboratoriumsmedizinische Pauschalen	5,60 €	2822,40 €
		Praxisklinische Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden	200,80 €	101 203,20 €
		Intravenöse Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	62,80 €	31 651,20 €
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Überwachung der Leberwerte	5,00 €	2520,00 €
		Überwachung der Schilddrüsenwerte	41,60 €	20 966,40 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	316,00 €	159 264,00 €
		Gesamt	759,80 €	382 939,20 €
zweckmäßige Vergleichstherapie				
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	128,00 €	64 512,00 €
		Laboratoriumsmedizinische Pauschalen	5,60 €	2822,40 €
		Intravenöse Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	96,90 €	48 837,60 €

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

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
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	Blutbildkontrolle	18,70 €	9424,80 €
		Überwachung der Lebergröße	266,90 €	134 517,60 €
		Überwachung der Leberfunktion	21,25 €	10 710,00 €
		Überwachung der Nierenfunktion	8,50 €	4284,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1343,00 €	676 872,00 €
		Gesamt	1888,85 €	951 980,40 €
		Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	128,00 €	26 496,00 €
		Laboratoriumsmedizinische Pauschalen	5,60 €	1159,20 €
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	BRAF-V600-Mutationstest	171,00 €	35 397,00 €
		EKG-Überwachung	24,00 €	4968,00 €
		Elektrolyt-Überwachung	3,00 €	621,00 €
		Überwachung Leberenzyme	9,75 €	2018,25 €
		Bilirubin-Kontrolle	3,25 €	672,75 €
		Gesamt	344,60 €	71 332,20 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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
zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	91 788,08 €	46 261.192,32 €
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dacarbazin ^b	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	6330,27 €	3 190 456,08 €
Vemurafenib ^c	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen, die zuvor keine Therapie erhalten haben	131 600,69 €	27 241 341,94 €
^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ^b Bezogen auf die Zielpopulation unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus ^c Bezogen auf die BRAF-V600-Mutation positive Zielpopulation			

Ipilimumab

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 91 028,28 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 759,80 €

= 91 788,08 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Ipilimumab ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt 46 261 192,32 € (91 786,48 € * 504 Patienten).

Dacarbazin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 4441,42 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 1888,85 € = 6330,27 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Dacarbazin ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin in Höhe von insgesamt 3 190 456,08 € (6092,97 € * 504 Patienten).

Vemurafenib

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 131 256,09 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 344,60€ = 131 600,69 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Vemurafenib ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib in Höhe von insgesamt 27 241 341,94 € (131 600,69€ * 207 Patienten).

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 sich an die Quantifizierung der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 sowie an die Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 an.

Kontraindikationen, Patientenpräferenz und Versorgungskontext. In der Fachinformation von Ipilimumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben ((1), s. auch Abschnitt 3.4.1). In der Versorgungsrealität ist allerdings weder für alle Patienten der Zielpopulation eine anti-neoplastische systemische Behandlung indiziert, noch kommt als mögliche anti-neoplastische Therapie für alle Patienten Ipilimumab in Frage.

Im Folgenden wird daher die Abschätzung des erwartbaren Versorgungsanteils der Patienten in der Zielpopulation mit Ipilimumab hergeleitet. Es sei darauf hingewiesen, dass trotz der Erfahrungen mit Ipilimumab in der Versorgungsrealität seit der Zulassung im Juli 2011 eine solche Abschätzung unsicherheitsbehaftet bleibt; insbesondere da es sich um ein sehr dynamisches therapeutisches Umfeld handelt und als bestverfügbare Evidenz nur BMS-interne Absatzzahlen sowie Expertenmeinungen vorliegen. Ohne vergleichbare Indikationserweiterungen im Indikationsgebiet können ferner keine Schätzungen durch einen historischen Vergleich validiert werden.

Eine anti-neoplastische Therapie ist für maximal 90% der Patienten der Zielpopulation indiziert. Es ist anzunehmen, dass aus klinischen Gründen wie der Aggressivität des Tumorprogresses, sowie individueller Nutzenabwägungen bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen bzw. wegen Präferenzen von Patienten oder Ärzten nicht alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen in ärztlicher Behandlung eine anti-neoplastische Therapie erhalten.

Da für das fortgeschrittenen Melanom hierzu keine Quellenangaben aus der orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden konnten, hatte B-MS im Jahr 2011 zwei Expertenbefragungen durchgeführt: Eine anonymisierte Online-Befragung mit 150 Ärzten (27) sowie fragebogenbasierte, strukturierte Interviews mit drei Experten (28).

Die Befragungen hatten nicht zwischen neu-diagnostizierten Patienten (Zielpopulation) und Patienten, die vor einem Progress in das Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bereits eine Melanom-Behandlung erhalten hatten, differenziert. Da das maligne Melanom auch in noch nicht-fortgeschrittenen Stadien in der Mehrzahl der Fälle sichtbar ist, darf angenommen werden, dass ein Großteil der neu-diagnostizierten Patienten die Erkrankung so lange „verschleppt“ haben, bis die Krankheitslast keine Alternative zum Arztbesuch gelassen hat. Diese Patienten sind dann vermutlich tendenziell in einem schlechteren Zustand als Patienten, die im Rahmen der Nachsorge einen Progress in das Stadium des fortgeschrittenen Melanoms

erfahren. Die Ergebnisse der Expertenbefragungen werden daher im Folgenden als beste verfügbare Evidenz eingebunden, da davon auszugehen ist, dass sie für die Zielpopulation eine konservative Abschätzung darstellen.

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 Therapie-maßnahmen“ (24 % von 112) und „die fortgeschrittene Erkrankung“ (13% von 112); Mehrfachnennungen waren möglich (27). Übertragen bedeutet dies, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle neu-diagnostizierten Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom eine anti-neoplastische Behandlung erhalten.

Im November 2011 wurden ferner drei strukturierte Experteninterviews durchgeführt, um u.a. den Anteil der Patienten in der Zielpopulation abzuschätzen, der eine erste tumorspezifische Therapie erhält. Die Experten schätzten vor dem Hintergrund ihrer klinischen Erfahrung in der sowohl dermato-onkologischen als auch terminalen palliativen Behandlung von Melanompatienten, dass 95 – 99 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in ärztlicher Behandlung eine erste tumorspezifische Therapie erhalten (28).

Unter Berücksichtigung, dass die Experten die Anteile auf Basis der von ihnen vorgehaltenen Versorgungsstruktur einschätzen (27, 28) und sich nicht alle Patienten in ärztliche Behandlung begeben, wird auch für die neu-diagnostizierten Patienten weiterhin konservativ davon ausgegangen, dass nur bis zu 90 % der Patienten in der Zielpopulation eine erste tumorspezifische Therapie erhalten, 10 % keine anti-neoplastische Behandlung (BMS-interne Abschätzung). Zu den klinischen Gründen zählen hierbei insbesondere Tumorprogress inkl. Versterben mit der Folge der Verhinderung der Therapieaufnahme oder allgemeine Kontraindikationen vor allem wegen Multimorbidität (27, 28).

Ist eine anti-neoplastische Therapie indiziert, erhalten maximal 60 % der Patienten der Zielpopulation Ipilimumab. Gründe, warum bis zu 40 % der Patienten in der Zielpopulation keine Therapie mit Ipilimumab erhalten:

- Klinische Gründe gegen eine Therapie mit Ipilimumab ergeben sich vor allem aus schneller Tumorprogression bzw. hoher Tumorlast. So empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie, Therapieentscheidungen im Falle einer indizierten systemischen Therapie auf Basis dieser klinischen Faktoren (Tumorlast / Progression) zu treffen (4). Insbesondere eine schnelle Tumorprogression (z.B. bedingt durch aktive Hirnmetastasen) und der damit verbundene sich schnell verschlechternde Allgemeinzustand kann gegen eine Therapie mit Ipilimumab sprechen, da es eine bestimmte Zeit dauert, bis die von Ipilimumab initiierte anti-neoplastische Immunantwort wirksam wird (s. auch Beschreibung des Wirkmechanismus in Modul 2.1): So war in sämtlichen Studien im Entwicklungsprogramm von Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom ein Einschlusskriterium daher eine mindestens viermonatige Lebenserwartung (z.B. in der Zulassungsstudie, auf der die erste Zulassung gründet: (9)). Weitere klinische Gründe, die

gegen eine Therapie mit Ipilimumab (nicht aber grundsätzlich gegen eine anti-neoplastische Therapie) sprechen können, sind:

- Autoimmunkrankheiten sowie das negative Ergebnis einer Nutzenabwägung bei Schwangerschaft bzw. Stillzeit (1).
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Ipilimumab, insbesondere wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsspektrums und dem länger dauernden Zeitintervall, bis eine potentielle Wirkung nachgewiesen werden kann ((1), s. auch Abschnitt 3.4.1).
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen, wie z.B. Einsatz eines BRAF-Inhibitors oder im Rahmen einer klinischen Studie.

Nach B-MS-interner Schätzung treffen die oben genannten therapeutischen Erwägungen auf insgesamt 40 % der Patienten im Indikationsgebiet zu, die eine erste anti-neoplastische Therapie erhalten können. Somit wird von einem Versorgungsanteil von insgesamt 54 % ($90\% - 90\% * 40\%$) ausgegangen.

Von einem höheren Versorgungsanteil als 54 % und / oder einem langfristig wachsenden Versorgungsanteil wird neben den oben diskutierten klinischen Gründen auch deshalb nicht ausgegangen, weil im Anwendungsgebiet in den nächsten Jahren nicht davon auszugehen ist, dass Forschungsaktivitäten zurückgehen. Ein Teil der Patienten wird also in klinische Entwicklungsprogramme eingeschlossen sein; ferner werden weitere Substanzen im Anwendungsgebiet eine Zulassung erhalten, wie bereits Vemurafenib am 17.02.2012 (7) sowie Dabrafenib am 26.08.2013 (29).

Induktionsregime in der klinischen Routine mit durchschnittlich 3,4 Infusionen. 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 Aufschieben einer (oder mehrerer) Infusionen oder die Therapie wird aufgrund verschiedener möglicher Gründe komplett abgebrochen.

So erhielten im Monotherapiearm mit Ipilimumab der Zulassungsstudie (MDX010-20) Patienten durchschnittlich 3,4 Infusionen (9). In der ersten Auswertung der retrospektiven Studie CA184-338, die der EMA im aktuellen Zulassungsverfahren vorgelegt wurde (s. Modul 4), erhielten 121 chemotherapie-naive Patienten in der klinischen Routine in den USA durchschnittlich 3,7 Infusionen (30). Weitere Angaben aus Studien sind nicht verfügbar.

Die durchschnittlichen 3,4 Infusionen wurden unter klinischen Studienbedingungen beobachtet und sollten als konservative Obergrenze für die durchschnittliche Infusionsanzahl unter klinischen Routinebedingungen betrachtet werden. Abschätzungen aus BMS-internen Absatzzahlen im bisherigen Anwendungsgebiet legen eine durchschnittliche Infusionszahl von 3,2 nahe, können aber aufgrund des fehlenden Patientenbezugs nicht validiert werden. Es wird daher, orientiert an den vorhandenen Studiendaten, im Folgenden angenommen, dass in

der klinischen Routine die durchschnittliche Anzahl von 3,4 Dosen je Patient der Zielpopulation nicht überschritten wird.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin ist gemäß aktueller Leitlinien eine Therapieoption mit Empfehlungsgrad 0 bei der Behandlung des neu diagnostizierten fortgeschrittenen Melanoms (4). Es ist dennoch davon auszugehen, dass Dacarbazin in der Zielpopulation zu einem geringen Anteil auch weiterhin als Therapieoption Einsatz findet (beispielsweise in Krankenhäusern ohne ambulante Möglichkeiten). Die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib ist eine Therapieoption mit Empfehlungsgrad A in den aktuellen Leitlinien bei BRAF-V600-Mutation-positiven neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen. Zur Entscheidung zwischen vorhandenen (zugelassenen oder experimentellen) systemischen Therapieoptionen sollen v.a. Tumorlast und Progression bewertet werden (4).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich. Aus BMS-internen Absatzzahlen geht hervor, dass im Zeitraum Januar bis Oktober 2013 ca. 77 % der verkauften Ipilimumabpackungen an Krankenhäuser geliefert wurden. Gemäß der aktuellen Versorgung in vor allem spezialisierten Hauttumorzentren ist davon auszugehen, dass Ipilimumab im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung im Krankenhaus (§ 116 SGB V und § 129a SGB V) verabreicht wird. Nach Schätzung von BMS ist ein Einsatz von Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich also vernachlässigbar und eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung nicht zu treffen.

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 Jahrestherapiekosten wird der erwartete durchschnittliche Versorgungsanteil von 54 % berücksichtigt (272 Patienten). Diese Patientenzahl leiten sich ab aus der Anzahl von 504 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (GKV-Zielpopulation, Tabelle 3-2 in Abschnitt 3.2.4). In Tabelle 3-V wird der Versorgungsanteil von 54 % dargestellt.

Patienten erhalten im Durchschnitt maximal 3,4 Dosen Ipilimumab, wodurch sich die Kosten des Medikaments je Patient und Jahr auf 77 374,04 € 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 des geschätzten Versorgungsanteils und der Anzahl der durchschnittlich eingesetzten Infusionen ergeben sich die erwartbaren Therapiekosten (auszuweisen als Jahrestherapiekosten) wie folgt (Tabelle 3-V):

Tabelle 3-V: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung der Versorgungsanteils (Abrechnung als Fertigarzneimittel plus Herstellungspreis)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Erwarteter Versorgungsanteil (Patientenzahl)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben	54 % (272)	Kosten des Medikamentes: ¹ 77 374,04 Kosten zusätzlicher Leistungen: ² + 759,80 Summe: 78 133,84	Kosten des Medikamentes: ¹ 21 045 738,34 Kosten zusätzlicher Leistungen: ² + 206 665,60 Summe: 21 252 403,94
¹ Durchschnittliche Anzahl von 3,4 Infusionen pro Patient; konservativ angesetzt mit 250 mg je Infusion. ² Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) ist in den Kosten zusätzlicher Leistungen enthalten.				

Bei Herstellung der Ipilimumab-Infusionen gemäß den besonderen Anforderungen (gemäß Fachinformation, s. auch Abschnitt 3.4.1) und Abrechnung als parenterale Zubereitung verringern sich die Kosten des Medikamentes bei durchschnittlich 3,4 Dosen je Patient und Jahr auf 73 325,37 € (Tabelle 3-S). Eine Reduktion der zusätzlichen Kosten zulasten der GKV außer dem Wegfall des Zuschlags für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) wird nicht berücksichtigt. Die Zubereitungspauschale nach Hilfstaxe Anlage 3 ist in den Kosten des Medikamentes enthalten (Tabelle 3-W).

Tabelle 3-W: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ipilimumab unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils (Abrechnung als parenterale Zubereitung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Erwarteter Versorgungsanteil (Patientenzahl)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben	54 % (272)	Kosten des Medikaments (AVP): ^{1,2} 73 325,37 Kosten zusätzlicher Leistungen: ³ + 443,80 Summe: 73 769,17	Kosten des Medikaments (AVP): ^{1,2} 19 944 500,64 Kosten zusätzlicher Leistungen: ³ + 120 713,60 Summe: 20 065 214,24
¹ Durchschnittliche Anzahl von 3,4 Infusionen pro Patient; angesetzt mit 227 mg je Infusion. ² Zubereitungspauschale nach Hilfstaxe Anlage 3 ist in den Kosten des Medikamentes enthalten. ³ Bereinigt um Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe), da die Zubereitungspauschale nach Hilfstaxe Anlage 3 in den Kosten des Medikamentes enthalten ist.				

Bei den oben aufgeführten Berechnungen handelt es sich um Abschätzungen auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz. Der tatsächliche Einsatz von Ipilimumab bei erwachsenen neu-diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, 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, Dacarbazin und Vemurafenib für Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen im Anwendungsgebiet entsprechend der Zulassungserweiterung von Ipilimumab.

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 Ipilimumab, DTIC und Vemurafenib auf Basis des aktuellen AVP unter

Berücksichtigung der Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V entnommen.

Um Informationen zu den Versorgungsanteilen zu erhalten, wurden strukturierte Leitlinien-, Literatur- und Internetrecherchen durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie zum „Malignen Melanom“ (Version Februar 2013), herausgegeben durch das Onkologische Leitlinienprogramm, wurde als hochwertige evidenzbasierte Quelle bei Fragestellungen zur qualitativen Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen malignen Melanomen in Deutschland herangezogen (4). Weitere qualitative Aspekte zur Ableitung von Versorgungsanteilen wurden den Zulassungsstudien MDX-010-020 (9) und CA184-338 (30) sowie der Fachinformation von Ipilimumab ((1), s. auch Abschnitt 3.4.1) entnommen.

Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Experteninterviews und eigene Abschätzungen gefüllt. Dies betrifft insbesondere quantitative Angaben zu den jeweiligen Versorgungsanteilen, da hierzu keine Quellenangaben aus der orientierenden Literaturrecherche identifiziert werden konnten.

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation, die eine erste tumorspezifische Therapie erhalten, wurde auf Ergebnisse von Expertenbefragungen zurück gegriffen, die B-MS im Jahr 2011 durchgeführt hatte: Eine anonymisierte Online-Befragung mit 150 Ärzten (27) sowie fragebogenbasierte, strukturierte Interviews mit drei Experten (28). An den Ergebnissen der Expertenbefragungen hat sich über den zurückliegenden Zeitraum nach B-MS-interner Einschätzung keine Änderung ergeben. Die Ergebnisse dieser Expertenbefragungen wurden daher als beste verfügbare Evidenz eingebunden.

Eigene Abschätzungen betreffen den Anteil der Patienten in der Zielpopulation mit einer ersten tumorspezifischen Therapie ausgehend von den Ergebnissen der Expertenbefragungen (27, 28) sowie den Anteil der Patienten in der Zielpopulation mit einer ersten tumorspezifischen Therapie, die Ipilimumab erhalten, auf Basis der qualitativen Angaben in der Zulassungsstudie MDX-010-020 (9), der Fachinformation von Ipilimumab ((1) s. auch Abschnitt 3.4.1) sowie der S3-Leitlinie (4).

Die B-MS-interne Abschätzung der durchschnittlichen Anzahl von Ipilimumab-Infusionen pro Patient unter klinischen Routinebedingungen basiert auf Angaben aus den Zulassungsstudien MDX-010-020 (9) und CA184-338 (30).

Angaben zur Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung mit Ipilimumab entstammen einer B-MS-internen Analyse der Verkaufszahlen im Zeitraum Januar bis Oktober 2013.

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
2. medac. Fachinformation. Detimedac®. Hamburg: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Stand: Sep 2010.
3. Lipomed GmbH. Fachinformation. Dacarbazin Lipomed. Weil/Rhein: Lipomed GmbH; Stand: April 2010.
4. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin 2013.
5. Bristol-Myers Squibb. CA184024. 2012.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation. Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG; Stand: Juni 2013.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2010
9. Bristol-Myers Squibb. MDX010-20. 2012.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Ipilimumab 2011 [cited 2012 Jan 16]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Köln 2013.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb zur Beschlussvorlage des WiDO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012. München 2012.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.

14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
15. Lauer-Taxe online. Yervoy 5mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch. Fl. Stand: 15.11.13.
16. Lauer-Taxe online. Detimedac 100 Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 15.11.2013.
17. Lauer-Taxe online. Zelboraf 240 mg Filmtabletten Stand: 15.11.2013.
18. GKV-Spitzenverband. Anlagen zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. 2012.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tegafur / Gimeracil / Oteracil. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Berlin 6. September 2012.
21. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Berlin. Stand: 4. Quartal 2013.
22. Teschke R. Toxische Leberschäden durch Arzneimittel. Dt Ärztebl. 2001;98(40):A2584-9.
23. Rolfsmeier N. Bedeutung der Laborwerte bei Schilddrüsenerkrankungen: Schilddrüsennetz Hannover; 2009. Available from: http://www.schilddruesenguide.de/sd_laborwerte.pdf.
24. Herold G. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln 2010. p. 578-81.
25. Garbe C, Bauer J, Stadler R, Becker J, Hauschild A, Eigentler T, et al. Mutationsdiagnostik beim malignen Melanom – jetzt schon Routine?! Manuskript für die ADO-Seite im JDDG. 2011.
26. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Honorar - Einheitlicher Punktwert von 10 Cent: KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung; Stand: 30.08.2013 [cited 2013 Sep 11]. Available from: <http://www.kbv.de/43871.html>.
27. Kantar Health. Ad-hoc Forschungsergebnisse zur Ergänzung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Yervoy® gemäß §35a SGB V. Melanom Marktforschungsstudie 2011. 2012.
28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Expertenbefragung Best Supportive Care bei Erwachsenen mit vorbehandelten, fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen 05.12 - 11.12.2011. Ergebnisprotokoll. 2011.
29. GlaxoSmithKline. Fachinformation. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln. Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. München: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; Stand: August 2013.
30. Bristol-Myers Squibb. CA184338. 2013.

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 Ipilimumab (1) entnommen.

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Ipilimumab muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Abschnitt 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 (Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Anforderungen an die Infrastruktur

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 (Abschnitt 6.4 der Fachinformation).

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für die ungeöffnete Durchstechflasche 3 Jahre. Nach Öffnen der Durchstechflasche als Infusionslösung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden. Für das unverdünnte bzw. verdünnte Konzentrat (1 – 4 mg / ml) konnte bei Lagertemperaturen von 25° C und 2° C – 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° C – 8° C) oder bei Raumtemperatur (20° C – 25° C) aufbewahrt werden (Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

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 (Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Ipilimumab nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (Abschnitt 6.2 der Fachinformation).

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

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFTs) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Zusätzlich müssen die Patienten während der Behandlung mit Ipilimumab auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen einschließlich Diarrhö und Kolitis untersucht werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Weitere Anforderungen an die Diagnostik werden nicht gestellt.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen kann das Auslassen einer Dosis oder einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab und die Einleitung einer Therapie mit systemischen hochdosierten Corticosteroiden erfordern. In einigen Fällen kann eine zusätzliche Therapie mit anderen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Die Richtlinien für einen permanenten Abbruch oder die Auslassung von Dosen gibt die Fachinformation vor: Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten die in Tabelle 3-X genannten Nebenwirkungen auftreten: (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-X: Angaben zum dauerhaften Absetzen von Ipilimumab gemäß Fachinformation (1)

Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung	NCI-CTCAE v3 Grad ^a
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 × ULN oder Gesamtbilirubin >5 × 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^b: (z. B. Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis, nicht-infektiöse Myokarditis)	Immunvermittelte Nebenwirkungen ≥Grad 3 ^c Immunvermittelte Augenerkrankungen ≥Grad 2, die NICHT auf eine topische Therapie ansprechen
^a Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 3.0 (NCI-CTCAE v3). ^b Alle anderen Nebenwirkungen, die nachweislich oder mutmaßlich als immunvermittelt angesehen werden, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie mit Ipilimumab sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden. ^c Patienten mit schwerer Endokrinopathie (Grad 3 / 4), die mit einer Hormonersatztherapie kontrolliert wird, können die Therapie fortsetzen. ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert	

Die nächstfolgende Ipilimumab-Dosis ist bei Patienten mit den in Tabelle 3-Y gelisteten immunvermittelten Nebenwirkungen auszulassen. Es kann auch der dauerhafte Abbruch der Behandlung erforderlich sein (s.o.).

Tabelle 3-Y: Angaben zum Auslassen einer Dosis Ipilimumab gemäß Fachinformation (1)

Leichte bis mäßige Nebenwirkungen	Maßnahme
Gastrointestinal: Mäßige Diarrhö oder Kolitis, die entweder nicht medizinisch beherrschbar sind oder andauern (5-7 Tage) oder wieder auftreten	Dosis aussetzen, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder Grad 0 (oder zum Ausgangswert) zurückgegangen ist. Falls Rückgang eintritt, Therapie wieder aufnehmen. ^d
Hepatisch: Mäßige Erhöhungen der Transaminasen (AST oder ALT >5 bis ≤8 × ULN) oder des Gesamtbilirubins (>3 bis ≤5 × ULN)	Falls kein Rückgang eintritt, weiterhin Dosen bis zum Abklingen der Symptome auslassen und danach die Behandlung weiterführen. ^d Ipilimumab absetzen, falls der Rückgang auf Grad 1 oder Grad 0 (oder auf den Ausgangswert) nicht erfolgt.
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)	
Sonstige mäßige Nebenwirkungen ^c	
^a Es wird keine Dosisreduktion von Ipilimumab empfohlen. ^b Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 3.0 (NCI-CTCAE v3). ^c Alle Nebenwirkungen anderer Organsysteme, die als immunvermittelt gelten, sollten gemäß CTCAE eingestuft werden. Die Entscheidung für oder gegen die Auslassung einer geplanten Ipilimumab -Dosis sollte vom Schweregrad der Nebenwirkungen abhängig gemacht werden. ^d Bis zur Gabe aller 4 Dosen oder 16 Wochen nach der ersten Dosis, je nachdem, was zuerst eintritt. ULN = Upper Limit of Normal, oberer Normgrenzwert	

Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen

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

Ipilimumab 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 Ipilimumab-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 Ipilimumab 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 Ipilimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.

Immunvermittelte gastrointestinale Nebenwirkungen

Ipilimumab 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) Ipilimumab 3mg / 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) Diarrhö oder Kolitis muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und es sollte unverzüglich eine systemische hochdosierte intravenöse Corticosteroidtherapie eingeleitet werden (in klinischen Studien wurde Methylprednisolon 2mg / 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

Ipilimumab wird mit schwerwiegenden immunvermittelten Hepatotoxizitäten in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien wurde über Todesfälle infolge Lebersversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3mg / 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 Ipilimumab- Dosis bewertet werden, da frühzeitige Veränderungen der Laborwerte auf eine beginnende immun-vermittelte 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, Tumorprogression oder Begleitmedikation 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 $\leq 8 \times$ ULN) oder des Gesamtbilirubins (im Bereich von >3 bis $\leq 5 \times$ ULN), wo ein Zusammenhang mit Ipilimumab vermutet wird, sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis ausgelassen werden; LFTs müssen bis zur Normalisierung überwacht werden. Nach Verbesserung der LFT-Werte (AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $\leq 3 \times$ ULN) kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit AST- oder ALT-Erhöhungen $>8 \times$ ULN oder Bilirubin $>5 \times$ ULN, bei denen ein Zusammenhang mit Ipilimumab 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 LFTs eine anhaltende Verbesserung aufweisen oder auf Normalwerte zurückgegangen sind, 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

Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 3mg/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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 1mg/kg einmal täglich oder einem gleichwertigen Wirkstoff). Bei Patienten mit einer schweren (Grad 3) Nebenwirkung der Haut sollte die nächste geplante Ipilimumab-Dosis ausgelassen werden. Wenn sich die anfänglichen Symptome bis zu einem leichten Stadium verbessert haben (Grad 1) oder abgeklungen sind, kann die Ipilimumab-Therapie wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem sehr schweren (Grad 4) Hautausschlag oder schwerem (Grad 3) Pruritus muss Ipilimumab 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

Ipilimumab ist mit schwerwiegenden immunvermittelten neurologischen Nebenwirkungen assoziiert. In klinischen Studien wurde über Todesfälle durch das Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Myasthenia gravis-ähnliche Symptome wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Begleitmedikation sollten

ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit mäßiger (Grad 2) Neuropathie (motorisch, mit oder ohne sensorischer Störung), die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, sollte die nächste geplante Dosis ausgelassen werden. Wenn sich die neurologischen Symptome wieder zum ursprünglichen Zustand zurückgebildet haben, kann der Patient die Ipilimumab-Therapie wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) sensorischer Neuropathie, die vermutlich auf Ipilimumab zurückzuführen ist, muss Ipilimumab 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 2mg / 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 Ipilimumab, unabhängig von der Ursache, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathie

Ipilimumab kann eine Entzündung der Organe des endokrinen Systems verursachen, was sich als Hypophysitis, Hypopituitarismus, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose manifestiert (siehe Abschnitt 4.8). 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 Ipilimumab-assoziierten Endokrinopathie sind begrenzt. Bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 Ipilimumab 3mg / 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 eine immunsuppressive 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 4mg alle 6 Stunden oder einem entsprechenden Wirkstoff), um die Entzündung der betroffenen Drüse zu behandeln. Die nächste geplante Ipilimumab-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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 3mg/kg als Monotherapie behandelt wurden: Uveitis, Eosinophilie, Lipaseerhöhung und Glomerulonephritis. Weiter wurden bei Patienten, die in der Studie MDX010-20 mit Ipilimumab 3mg/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 systemische hochdosierte Corticosteroidtherapie und ein Abbruch der Behandlung mit Ipilimumab erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Uveitis, Iritis oder Episkleritis im Zusammenhang mit Ipilimumab ist eine topische Behandlung mit corticosteroidhaltigen Augentropfen angezeigt.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Weitere Anforderungen an spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht gegeben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ipilimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der nicht mithilfe von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut wird. Eine Wechselwirkungsstudie mit Ipilimumab, angewendet als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel/Carboplatin) wurde bei Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem Melanom zur Ermittlung der Wechselwirkung mit CYP-Isoenzymen (insbesondere CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 und CYP3A4) durchgeführt. Zwischen Ipilimumab und Paclitaxel/Carboplatin, Dacarbazin oder seinem Metaboliten, 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung beobachtet.

Sonstige Wechselwirkungen

Corticosteroide

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

Antikoagulantien

Die Verwendung von Antikoagulantien erhöht bekannterweise das Risiko einer Gastrointestinalblutung. Da diese zu den Nebenwirkungen von Ipilimumab zählt (siehe Abschnitt 4.8), 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 im neu zugelassenen 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Ipilimumab sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht verwendet werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Ältere Menschen

Zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten (< 65 Jahre) wurden keine allgemeinen Unterschiede im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit festgestellt. In dieser Patientengruppe ist keine besondere Dosisanpassung erforderlich (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Basierend auf populationspharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Transaminasewerten $\geq 5 \times$ ULN oder Bilirubinwerten $> 3 \times$ ULN zu Therapiebeginn muss Ipilimumab mit Vorsicht eingesetzt 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. Ipilimumab sollte bei Patienten mit schweren aktiven Autoimmunerkrankungen, bei denen eine weitere Immunaktivierung möglicherweise lebensgefährlich sein kann, vermieden werden. Bei anderen Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte sollte Ipilimumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des individuellen klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden (Abschnitt 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 Ipilimumab bei Schwangeren vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Reproduktionstoxizität festgestellt. Humanes IgG1 passiert die Plazentaschranke. Das potenzielle Risiko der Behandlung für den sich entwickelnden Fetus ist nicht bekannt. Die Anwendung von Ipilimumab 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

Ipilimumab wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die während der Trächtigkeit behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Ipilimumab in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab, die B-MS für das Inverkehrbringen auferlegt wurden, sind hinterlegt im Anhang II der SmPC von Ipilimumab (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines Periodic Safety Update Report (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass alle Ärzte, die Ipilimumab verschreiben werden, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Schwerpunktinhalte der Broschüre mit häufig gestellten Fragen für medizinisches Fachpersonal (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.

Hauptinhalte der Patientenbroschüre und 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 ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

Das Format und der Inhalt des oben angegebenen Materials stimmt der Zulassungsinhaber vor dem Inverkehrbringen des Produktes in einem Mitgliedsstaat mit der jeweiligen nationalen Zulassungsbehörde ab.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende in Tabelle 3-Z dargestellten Maßnahmen ab.

Tabelle 3-Z: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Der Zulassungsinhaber soll eine randomisierte Vergleichsstudie zur Dosierung von Ipilimumab 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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 und enthält Aktionspläne zur Durchführung von routinemäßigen und zusätzlichen Pharmakovigilanz (PV) -Aktivitäten sowie von routinemäßigen und zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten. Diese Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von Ipilimumab minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sichern. Die *Maßnahmen zur Risikominimierung* sind im EPAR veröffentlicht.

Da zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Moduls (Stand 22.11.2013) der aktualisierte EPAR noch nicht veröffentlicht wurde, werden im Folgenden die mit der CHMP vereinbarten Änderungen der Tabelle 5 „Table 5: Action Plan for Safety Concerns“ des Risk Management Plan Version 8.2 entnommen und in Tabelle 3-x durch „*NEU*“ in kursiver Schrift hervorgehoben.

Details zur Umsetzung der vereinbarten zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten (Kommunikationsmaterialien) sind der Tabelle 3-AA nachgestellt.

Tabelle 3-AA: Zusammenfassung des RMP gemäß dem öffentlich zugänglichen EPAR (Stand 19.11.2011)

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Gastrointestinale immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö, Kolitis, GI Perforation)	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 der Sicherheitsanzeigen). Erweiterte PV: Es werden gezielte Fragebögen für GI immunvermittelte Nebenwirkungen eingesetzt, die zu schwerwiegenden Komplikationen wie GI Perforation oder Kolektomie geführt haben.	SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich GI immunvermittelter Nebenwirkungen SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung. Immunvermittelte gastrointestinale Reaktionen: Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
	<p>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p><u>NEU</u> <u>Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg / kg gegenüber 10 mg / kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</p>	<p>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>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 der Sicherheitsanzeigen)</p> <p>Erweiterte PV: 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><u>NEU</u> <u>Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab mit Vorsicht verabreicht werden.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Immunologische Lebertoxizität 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</p>	<p>Routine-PV-Maßnahmen (z. B.</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
<p>Nebenwirkungen (z. B. Ausschlag, Pruritus)</p>	<p>Überwachung, Beurteilung und Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung der Sicherheitsanzeigen).</p> <p>Erweiterte PV: 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>Erweiterte PV¹: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p><u>NEU Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg / kg gegenüber 10 mg / kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom</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 Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung.</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>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 der Sicherheitsanzeigen).</p> <p>Erweiterte PV: Es werden gezielte Fragebögen eingesetzt für neurologische immunvermittelte Nebenwirkungen mit schwerwiegenden Auswirkungen wie z.B. Guillain-Barre-Syndrom oder schwere Autoimmun-</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung 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 Beschreibt die Charakteristika und empfohlenen Richtlinien zur Überwachung und Handhabung. Ipilimumab steht im Zusammenhang mit ernsthaften immunvermittelten neurologischen Ereignissen. In klinischen Studien wurde vom Auftreten eines fatalen Guillain-Barre-Syndroms</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
	<p>Neuropathie</p> <p>Erweiterte PV: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p><u>NEU Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: Eine randomisierte Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg / kg gegenüber 10 mg / kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom)</p>	<p>berichtet. Es wurde außerdem von Myasthenia gravis-Symptomen berichtet. Patienten können Muskelschwächen zeigen. Es kann weiterhin eine sensorische Neuropathie auftreten. 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab in Zusammenhang steht, muss Ipilimumab 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 Neuropathie müssen als immunvermittelt angesehen werden und dementsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer (Grad 3 oder 4) motorischer Neuropathie, muss Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden, ungeachtet der Kausalität.</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</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
		Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.
Endokrine immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Hypopituitarismus, Hypothyreose, Nebennieren-insuffizienz)	<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 der Sicherheitsanzeigen)</p> <p>Erweiterte PV: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p><u>NEU Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: 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 Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich endokriner 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>SmPC Abschnitt 4. 8 Nebenwirkungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: 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>
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis, Nephritis, nicht-infektiöse Myokarditis, Pankreatitis, Uveitis)	<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 der Sicherheitsanzeigen).</p> <p>Erweiterte PV: Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie nach Zulassung</p> <p><u>NEU Erweiterte PV²: Retrospektive Beobachtungsstudien</u></p> <p>Geplante Studie³: Eine randomisierte Studie zum Vergleich</p>	<p>SmPC Abschnitt 4. 2 Dosierung und Art der Anwendung Die Tabellen 1A und 1B stellen die Behandlungsanpassungen (Behandlungsabbruch, Dosisauslassung) für Toxizitäten dar, einschließlich anderer signifikanter 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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Den medizinischen Fachkräften werden zusätzliche Kommunikationsmittel zur Verfügung gestellt, um sicherzustellen, dass sie, wenn sie und ihre Patienten Anzeichen, Symptome und Risiken im</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
	von Wirksamkeit und Sicherheit von 3 mg / kg gegenüber 10 mg / kg Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom)	Zusammenhang mit immunvermittelten Nebenwirkungen feststellen, sofortigen Zugang zu den bestehenden Behandlungsrichtlinien zur Reduzierung ernsthafter Komplikationen haben.
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 Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile</p> <p>SmPC Abschnitt 4. 4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung In klinischen Studien gab es einzelne Fälle von schweren Reaktionen auf die Infusion. Im Falle einer schweren Reaktion auf die Infusion muss die Ipilimumab-Infusion abgebrochen werden und eine entsprechende medizinische Therapie verabreicht werden. Patienten mit leichten oder mittelschweren Infusions-Reaktionen können Ipilimumab 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 Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).</p> <p>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.</p> <p>Die Analyse der Immunogenität wird weiterhin in laufenden und zukünftigen klinischen Studien der Phase 3 durchgeführt werden.</p>	<p>SmPC Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Weniger als 2 % der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die Ipilimumab in klinischen Studien der Phasen 2 und 3 erhielten, entwickelten Antikörper gegen Ipilimumab. Keiner zeigte eine 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.</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
Fehlende Informationen		
Pädiatrische Daten	<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>Nutzen / Risiko der Verwendung von Ipilimumab in einer pädiatrischen Population werden gemäß der PIP beurteilt.</p> <p>Überwachung einer laufenden pädiatrischen Studie (CTEP7458 / CA184070)</p> <p>Überwachung von Studien in den PIP</p>	<p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Kinder und Jugendliche Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht beurteilt. Keine Daten verfügbar. Ipilimumab sollte bei einer pädiatrischen Population nicht angewendet werden.</p>
Daten zu Fortpflanzung und Stillzeit	<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>Laufende nicht-klinische Studie zu embryofetaler Entwicklung und prä- und postnataler Entwicklung. Die Endergebnisse sind für 1Q2012 avisiert.</p>	<p>SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft 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. Ipilimumab 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. Stillzeit 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</p>

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
		<p>auf die Behandlung mit Ipilimumab 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>Fertilität Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkung von Ipilimumab auf die Fertilität durchgeführt. Somit ist die Auswirkung von Ipilimumab 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 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 Andere Interaktionsarten – Corticosteroide Die Verwendung von systemischen Corticosteroiden bei Baseline, vor Beginn der Ipilimumab Therapie, sollte aufgrund der möglichen Beeinträchtigung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirkung von Ipilimumab vermieden werden. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Ipilimumab Therapie verwendet werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln. Die Verwendung von Corticosteroiden nach Beginn der Ipilimumab Therapie scheint keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Ipilimumab zu haben.</p>
Schwere Leberfunktionsstörungen	Routine-PV-Maßnahmen (z. B. Überwachung, Beurteilung und	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
	Berichterstattung individueller und in der Literatur berichteter Nebenwirkungen, periodisch zusammengefasste Sicherheitsdatenanalyse, Signalerfassung durch das medizinische Überwachungsteam, zeitnahe Aktualisierung des Sicherheitsetiketts).	Leberfunktionsstörung Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab 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 Ipilimumab mit Vorsicht verabreicht werden. Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften 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.
Schwere Nierenfunktionsstörung	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).	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Nierenfunktionsstörung Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab 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. Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften 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.
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen-	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).	SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 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

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)	Risikominimierungsaktivitäten
		5.1) und eine Immunsuppressiva-Therapie beeinträchtigen kann, was zu einer Verschlimmerung der zugrunde liegenden Erkrankung oder einem erhöhten Risiko der Transplantatsabstoßung führen kann. Ipilimumab 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.
Langzeitsicherheit	Die vorgeschlagene <u>n</u> Studie <u>n</u> nach der Zulassung sehen eine Nachbeobachtung der Patienten über mindestens 3 Jahre vor. ⁴	
<p>Quelle: EMA 2011 (3), BMS 2013 (4), eigene Übersetzung 1Q: <i>erstes Quartal</i>; GI: <i>Gastrointestinal</i>; IgG: <i>Immunglobulin G</i>; PIP: <i>pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan)</i>; PV: <i>Pharmakovigilanz</i>; SmPC: <i>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)</i></p> <p>¹ Diese Studie (CA184-143, s. Modul 4.3.1.1) rekrutiert bereits. ² Diese Studie (CA184-169 s. Modul 4.3.1.1) rekrutiert bereits. ³ Hierbei handelt es sich um die Vorlage der Daten aus den zulassungsrelevanten Studien CA184-332 und CA184-338. ⁴ Hier wird der Singular „vorgeschlagene Studie“ in „vorgeschlagene Studien“ geändert.</p>		

B-MS geht entsprechend den Vorgaben des RMP vor. Der Inhalt der deutschsprachigen Kommunikationsmaterialien werden aufgrund der Zulassungserweiterung aktualisiert und liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers im Entwurf vor (als Referenz eingefügt (5, 6) (7)). Infolge werden sie erneut mit der nationalen Zulassungsbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) abgestimmt.

Die RMP Kommunikationsmaterialien sowie die Fachinformation und eine Informationsbroschüre zur Wirkungsweise von Ipilimumab werden jeder Ipilimumab-Lieferung beigelegt. Somit ist gewährleistet, dass dem behandelnden Arzt grundsätzlich alle Unterlagen für die erforderliche qualitätsgesicherte Anwendung von Ipilimumab zur Verfügung stehen. Die Materialien stehen auf der Produkthomepage www.yervoy.de für Angehörige der Gesundheitsberufe zum Download bereit.

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 Ipilimumab (1) entnommen.

Zu 3.4.2

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden dem Anhang II der deutschsprachigen SmPC entnommen (2).

Zu 3.4.3

Die Informationen zum Risikominimierungs-Plan entsprechen dem EPAR mit Stand 19.05.2011 (Tabelle 16, Kapitel 2.7) und wurden B-MS intern übersetzt und mit Modul 3A im Januar 2012 beim G-BA eingereicht (3, 8). Der aktualisierte EPAR liegt noch nicht vor (Stand

22. November 2013). Daher wurden die Änderungen der Tabelle 5 „Table 5: Action Plan for Safety Concerns“ des Risk Management Plan Version 8.2 entnommen (4). Für ergänzende Aktivitäten zur Umsetzung wurden B-MS interne Informationen herangezogen. Die gemäß der Anforderungen entwickelten Kommunikationsmaterialien, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Moduls 3B nur im Entwurf vorliegen (Stand November 2013), sind als Referenz beigefügt (5, 6) (7).

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 GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
2. Bristol-Myers Squibb. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013.
3. European Medicines Agency. Assessment Report for Yervoy (Ipilimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/002213. Stand: 19. Mai 2011. 2011.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Risk Management Plan. Ipilimumab. BMS-734016/MDX010. Table 5. Version 8.2. 2013.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ihr Wegweiser zur Therapie mit YERVOY® (Ipilimumab). Informationsbroschüre für Patienten. 2013.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. YERVOY® (Ipilimumab). Patientenkarte. 2013.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Medizinisches Fachpersonal - Häufig gestellte Fragen. 2013.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ipilimumab (YERVOY®). Modul 3 A. 30.01.2012.