

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ipilimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit *best supportive care* zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* mit einer Behandlung mit *best supportive care* allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Ipilimumab als Monotherapie mit *best supportive care* verglichen wird, eingeschlossen werden. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).

- Ipilimumab + gp100 + BSC (1)
- Ipilimumab + Placebo + BSC (2)
- Placebo + gp100 + BSC (3)

In der Studie wurde in 2 der 3 Behandlungsarme ein nicht zugelassenes Tumorzellvakzin (gp100) eingesetzt, das die körpereigene Immunantwort spezifisch auf Tumorzellen verstärken soll. Die Prüfung des Instituts hinsichtlich möglicher Einflüsse von gp100 auf den Vergleich von Ipilimumab und *best supportive care* ergab, dass die Gabe von gp100 keine die Grundaussage der Bewertung infrage stellende Wirkung hervorruft. Die Arme 1 und 2 sind somit als Arme mit Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* (Ipilimumab / BSC) und Arm 3 als alleinige *best supportive care*-Gabe (Placebo / BSC) zu betrachten. Zur Erhöhung der statistischen Präzision wurden die Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme (1 und 2) gepoolt, sofern dies für die jeweiligen Endpunkte direkt möglich war. Für die Endpunkte, für die ein Poolen der Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme anhand der vorliegenden Daten nicht direkt umsetzbar war, wurden die Ergebnisse von Arm 1 (aufgrund der höheren Fallzahl in diesem

Behandlungsarm) verwendet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden abschließend die Vergleiche der beiden Arme, die Ipilimumab enthielten, mit Placebo parallel dargestellt und qualitativ zusammengefasst, um das Ausmaß des Zusatznutzens genauer einschätzen zu können. Als Vergleichsarm diente in allen Fällen Arm 3 (Placebo + gp100 + BSC).

Das Verzerrungspotenzial der Studie, die in die Bewertung eingegangen ist, war auf Studienebene sowie auf Endpunktebene mit einer Ausnahme (gesundheitsbezogene Lebensqualität) niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz aus dieser Studie konnten aus den Daten Hinweise (z. B. auf einen Zusatznutzen) abgeleitet werden.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Morbidität

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität demnach nicht belegt.

Lebensqualität

Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom Obstipation ein statistisch signifikanter Nachteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein für diese Endpunkte nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der Ipilimumab / BSC-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der Placebo / BSC-Gruppe. Ein größerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds nicht belegt, da aufgrund der geringen Präzision eine nur geringfügige Effektstärke statistisch nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der Betrachtung der therapieassoziierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (alle Ereignisse, schwere [\geq CTCAE-Grad 3] und schwerwiegende Ereignisse) sowie der Studienabbrüche infolge therapieassoziiierter immunvermittelter Ereignisse zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant höhere Rate unter Ipilimumab/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC. Damit ergibt sich für therapieassoziierte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Ipilimumab in Kombination mit *best supportive care* im Vergleich zu *best supportive care* allein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird das Ausmaß „erheblich“ für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Dabei wird das Ausmaß „beträchtlich“ jeweils für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Abbrüche infolge immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und das Ausmaß „erheblich“ jeweils für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care* von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care*.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.