

IQWiG-Berichte – Nr. 209

**Ipilimumab (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-44
Version: 1.0
Stand: 13.03.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.12.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-44

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung A13-44 stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Lars Beckmann
- Dorothea Gechter
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Lhachimi
- Frank Sandmann
- Wiebke Sieben
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Informationsbeschaffung	8
2.3.2 Beschreibung des Vergleichs des pU	9
2.3.3 Würdigung der Ergebnisse aus dem Vergleich des pUs	12
2.3.4 Anmerkungen zur für den Vergleich des pU eingesetzten Methodik (Propensity Score Analyse)	17
2.3.5 Zusammenfassung	19
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	21
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmer	22
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	22
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	22
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	23
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.2 Studienpool	27
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	32

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	32
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	32
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	33
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	33
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	34
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	34
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	35
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	35
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	35
3	Kosten der Therapie	36
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	36
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	37
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	38
3.2.1	Behandlungsdauer	38
3.2.2	Verbrauch	38
3.2.3	Kosten.....	39
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	39
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	39
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	39
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	40
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	40

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	40
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	41
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	41
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	42
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
6	Literatur	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Charakterisierung der im Vergleich des pU eingeschlossenen Studien zu Ipilimumab bzw. Dacarbazin	10
Tabelle 4: Patienten in der Auswertung des pU: Ipilimumab vs. Dacarbazin	13
Tabelle 5: Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit vor dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten (gruppiert nach Studien[pool]): Ipilimumab vs. Dacarbazin..	14
Tabelle 6: Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit nach dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten (gruppiert nach Propensity Score Klasse): Ipilimumab vs. Dacarbazin.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen für den vom pU vorgelegten Vergleich von Ipilimumab vs. Dacarbazin – Zeit seit Diagnose.....	19
Tabelle 8: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
Tabelle 9: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
Tabelle 10: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	42
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	42

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Dacarbazin-Arme aus verschiedenen Studien.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	Defined Daily Dose
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
H2hH	<i>Head to historical Head</i> (Abkürzung des pU für den von ihm vorgelegten Vergleich)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WiDo	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 03.12.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 03.12.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine Daten vor, die geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies weicht vom Ergebnis des pU ab. Dieser identifiziert zwar ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die einen direkten bzw. (adjustierten) indirekten Vergleich ermöglicht hätten, allerdings stützt er seine Aussagen zum Zusatznutzen auf einen indirekten Vergleich patientenindividueller Daten aus verschiedenen Studien zu Ipilimumab und einer einzelnen Studie zu Dacarbazin.

Auf der Ipilimumab-Seite zieht der pU patientenindividuelle Daten aus 6 verschiedenen Studien (4 RCTs und 2 einarmige retrospektive Beobachtungsstudien) heran, die Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms untersuchten. Aus den RCTs schließt der pU diejenigen Patienten ein, die im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms chemotherapienaiv waren und mit der zugelassenen Ipilimumab-Dosierung (3 mg/kg) behandelt wurden (insgesamt 78 Patienten). Die 2 einarmigen retrospektiven Beobachtungsstudien zieht der pU vollständig heran, da in diesen ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die entsprechend der Fragestellung im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms therapienaiv waren und mit Ipilimumab (3 mg/kg) behandelt wurden (insgesamt 181 Patienten). Insgesamt schließt der pU damit für die Ipilimumab-Seite des von ihm vorgelegten indirekten Vergleiches 259 Patienten ein. Auf der Dacarbazin-Seite schließt der pU alle Patienten des Dacarbazin-Arms einer RCT zum Vergleich einer nicht zugelassenen Dosis von Ipilimumab (in Kombination mit Dacarbazin) mit einer Dacarbazin-Monotherapie ein, da in dieser Studie entsprechend der Fragestellung ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV untersucht wurden (N = 252).

Bei einem solchen indirekten Vergleich muss davon ausgegangen werden, dass sich die Studienpopulationen hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden. Um eine mögliche

systematische Verzerrung durch Unterschiede in solchen sogenannten Störfaktoren (Confoundern) zu verringern, führt der pU einen methodischen Ansatz durch, der als Matching unter Verwendung einer Propensity Score Analyse bezeichnet wird. Mit Hilfe dieses statistischen Verfahrens werden Patienten gemäß definierter Parameter (z. B. Alter, Krankheitsschwere) einzelnen Propensity Score Klassen zugewiesen, sodass die Interventions- und Kontrollgruppen innerhalb dieser Klassen im Hinblick auf diese Parameter vergleichbar strukturiert sind. Dieses Matching der Patientengruppen mittels Propensity Score Analyse kann jedoch nur für bekannte Störgrößen im Anwendungsgebiet erfolgen, die in den Studien auch erhoben wurden. In der vorgelegten Auswertung hat der pU weitere bekannte Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse nicht berücksichtigt (z. B. viszerale Metastasen, Zeit seit Diagnose des Melanoms), obwohl sie zumindest teilweise erhoben wurden. Dadurch wird die ohnehin niedrige Ergebnissicherheit weiter herabgesetzt.

In die Analyse zur Ermittlung des Propensity Scores und in die anschließende Auswertung der Endpunkte bezieht der pU jeweils nur diejenigen Patienten ein, für die zu allen berücksichtigten Störgrößen Daten vorlagen. Wegen fehlender Werte zu diesen Störgrößen wurden insgesamt 75 Patienten auf der Ipilimumab-Seite und 2 Patienten auf der Dacarbazin-Seite ausgeschlossen. Der pU schließt zudem auf der Ipilimumab-Seite des vorgelegten Vergleichs alle Patienten mit bekannten Hirnmetastasen aus der Auswertung aus ($n = 29$), da auf der Dacarbazin-Seite des Vergleiches gemäß Ausschlusskriterium der Studie keine Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen wurden, da ein Matching der Populationen bezüglich des bekannten prognostischen Faktors Hirnmetastase in der Propensity Score Analyse nicht möglich war.

Eine Analyse, bei der nicht alle Patienten einer Studie in der Auswertung berücksichtigt werden, liefert Effektschätzer, die potenziell verzerrt sind und dadurch ggf. nicht mehr interpretierbar sein können. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn die fehlenden Werte nicht durch einen Zufallsmechanismus zustande kommen. Ein Hinweis darauf bietet sich, wenn sich der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in den zu vergleichenden Gruppen deutlich voneinander unterscheidet.

Der pU präsentiert im Dossier Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Gesamtüberleben

In die Analyse des Gesamtüberlebens gingen in den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich aufgrund von fehlenden Daten zu den berücksichtigten Störfaktoren und aufgrund des Ausschlusses wegen Hirnmetastasen auf der Ipilimumab-Seite von ursprünglich 259 Patienten nur 155 (ca. 60 %) Patienten ein. Auf der Dacarbazin-Seite wurden mit 250 von ursprünglich 252 Patienten hingegen nahezu alle Patienten (> 99 %) ausgewertet.

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeit nach dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten und aufgrund von Hirnmetastasen (gruppiert nach Propensity Score

Klasse) auf beiden Seiten des indirekten Vergleiches werden die Auswirkungen des Ausschlusses der ca. 40 % Patienten auf der Ipilimumab-Seite deutlich. Während die mediane Überlebenszeit auf der Dacarbazin-Seite in den Propensity Score Klassen mit 7 bis 12 Monaten erwartungsgemäß um den Median des gesamten Studienarms mit ca. 9 Monaten streut, zeigt sich auf der Ipilimumab-Seite ein deutlich anderes Bild. In jeder einzelnen Propensity Score Klasse (1-5) liegt das mediane Überleben auf der Ipilimumab-Seite (15 bis 29 Monate) nun höher als in jeder einzelnen Studie auf Basis aller Patienten (ca. 11 bis 14 Monate). Dies zeigt, dass auf der Ipilimumab-Seite diejenigen Patienten mit einer besonders schlechten Prognose aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Der aus dem Vergleich resultierende Effekt ist dadurch somit deutlich zugunsten von Ipilimumab verzerrt.

Der Therapieeffekt wird aufgrund der insgesamt unsicheren Datenlage und der zusätzlichen Verzerrung durch den selektiven Ausschluss von Patienten aus der Auswertung als nicht groß genug angesehen, um ausschließen zu können, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht. Die Auswertungen des pU zum Gesamtüberleben sind damit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens abzuleiten. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Ergebnisses nach Anwendung der Propensity Score Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben einen „dramatischen Effekt“ beansprucht, da Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nach Ansicht des pU zu einer erheblichen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens führe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Bewertung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einigen Studien der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet. In der Auswertung wurde nur ein sehr geringer Anteil der Patienten berücksichtigt, sodass die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar sind.

Unerwünschte Ereignisse

Im Dossier liegen mehrere Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor, zum einen auf Basis roher Raten und zum anderen als Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Daten sind jedoch nicht verwertbar, da sie entweder auf einem nicht adjustierten Vergleich roher Raten oder auf einem nicht adjustierten Vergleich auf Basis einer Propensity Score Analyse beruhen, in die, wie beim Gesamtüberleben, auf der Ipilimumab-Seite nur ein geringer Anteil der Patienten berücksichtigt wurde. Eine potenziell maßgebliche Verzerrung kann somit nicht ausgeschlossen werden, sodass die vom pU präsentierten Therapieeffekte nicht interpretierbar sind.

Zusammenfassung

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, da er aufgrund der vorgelegten Auswertung (nicht adjustierter indirekter Vergleich) mit zu großer Unsicherheit behaftet ist. Zudem ist der Effekt im Gesamtüberleben

aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der beobachtete Effekt ist somit nicht ausreichend groß, um ausschließen zu können, dass er allein durch systematische Verzerrung zustande kommt. Durch die fehlende Berücksichtigung weiterer bekannter Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse wird die Ergebnissicherheit weiter erniedrigt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben ist folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies gilt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Die für die vorliegende Bewertung relevante Patientenpopulation ergibt sich aus dem neuen Anwendungsgebiet von Ipilimumab [3], in dem im Vergleich zum ursprünglichen Anwendungsgebiet [4] die Einschränkung auf solche Patienten aufgehoben wurde, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, (siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 5.1). Die daraus resultierende Population der Patienten, die zuvor noch keine Therapie erhalten hatten, wurde darüber hinaus durch eine Anfrage bei der zuständigen Zulassungsbehörde dahingehend konkretisiert, dass sich das Fehlen einer Vorbehandlung lediglich auf das Stadium des fortgeschrittenen Melanoms bezieht.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin an. Für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation stellt der pU zusätzlich Ergebnisse für den Vergleich mit Vemurafenib dar, da er dieses als einen neuen Therapiestandard für die Patientengruppe ansieht. Dieser Ausweitung der Fragestellung wurde in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ipilimumab (bis zum 11.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Ipilimumab (letzte Suche am 07.11.2013)
- Suche in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 13.11.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche 13.11.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Ipilimumab (letzte Suche am 10.01.2014)

- Suche in Studienregistern zu Ipilimumab (letzte Suche am 10.01.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifizierten Studien, sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Dieser identifiziert zwar ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die einen direkten bzw. (adjustierten) indirekten Vergleich ermöglicht hätten, allerdings stützt er seine Aussagen zum Zusatznutzen auf einen indirekten Vergleich patientenindividueller Daten aus verschiedenen Studien zu Ipilimumab und einer einzelnen Studie zu Dacarbazin (nachfolgend als Vergleich des pU bezeichnet). Im Folgenden wird begründet, warum dieser Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin nicht geeignet ist.

2.3.2 Beschreibung des Vergleichs des pU

Für die Ipilimumab-Seite des vom pU vorgelegten indirekten Vergleiches fasst er patientenindividuelle Daten (chemo)therapienaiver Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die mit Ipilimumab (3 mg/kg) behandelt wurden, aus verschiedenen randomisierten und nichtrandomisierten Studien zu einer Kohorte zusammen. Für die Dacarbazin-Seite zieht der pU eine RCT zum Vergleich einer nicht zugelassenen Dosis von Ipilimumab (in Kombination mit Dacarbazin) mit einer Dacarbazin-Monotherapie heran (Studie CA184024). Aus dieser Studie verwendet er ausschließlich den Arm, in dem die Patienten mit einer Dacarbazin-Monotherapie (+ Placebo) behandelt wurden. Die vom pU eingeschlossenen Patienten werden für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquate Annäherung an die für die Fragestellung relevante Population angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Bei einem solchen indirekten Vergleich muss davon ausgegangen werden, dass sich die Studienpopulationen hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden. Um eine mögliche systematische Verzerrung durch Unterschiede in solchen sogenannten Störfaktoren (Confoundern) zu verringern, führt der pU einen methodischen Ansatz durch, der als Matching unter Verwendung einer Propensity Score Analyse bezeichnet wird [5,6]. Mit Hilfe dieses statistischen Verfahrens werden Patienten gemäß definierter Parameter (z. B. Alter, Krankheitsschwere) einzelnen Propensity Score Klassen zugewiesen, sodass die Interventions- und Kontrollgruppen innerhalb dieser Klassen im Hinblick auf diese Parameter vergleichbar strukturiert sind. Dieses Matching der Patientengruppen mittels Propensity Score Analyse kann jedoch nur für bekannte Störgrößen im Anwendungsgebiet erfolgen, die in den Studien auch erhoben wurden. Eine systematische Verzerrung aufgrund nicht gemessener, aber relevanter Störgrößen ist dennoch möglich. Zur ausführlichen Auseinandersetzung mit der vom pU verwendeten Methodik siehe Abschnitt 2.3.4.

Tabelle 3 zeigt den Studienpool für den Vergleich des pU und führt Patienten auf, die gemäß den Angaben des pU für seinen Vergleich herangezogen werden sollen.

Tabelle 3: Charakterisierung der im Vergleich des pU eingeschlossenen Studien zu Ipilimumab bzw. Dacarbazin

Studie	Studiendesign	Gesamte Studienpopulation	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)
Studien im Ipilimumab-Arm			
CA184004	RCT, doppelblind, multizentrisch parallel, Phase II	Patienten <ul style="list-style-type: none"> mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV systemisch vorbehandelt oder unvorbehandelt 	1. Ipilimumab 3 mg/kg (N = 40, davon vom pU eingeschlossen: n = 17 ^a) 2. Ipilimumab 10 mg/kg (N = 42) ^b jeweils i. v., alle 3 Wochen, maximal 4 Dosen (Induktionsphase) sowie alle 12 Wochen für Woche 24 bis 48 (Erhaltungsphase ^c)
CA184022	RCT, doppelblind, multizentrisch parallel, Phase II	Patienten <ul style="list-style-type: none"> mit Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder im Stadium IV systemisch vorbehandelt^d 	1. Ipilimumab 0,3 mg/kg (N = 73) ^b 2. Ipilimumab 3 mg/kg (N = 72, davon vom pU eingeschlossen: n = 8 ^a) 3. Ipilimumab 10 mg/kg (N = 72) ^b jeweils i. v., alle 3 Wochen, maximal 4 Dosen (Induktionsphase) sowie alle 12 Wochen für Woche 24 bis 48 (Erhaltungsphase ^c)
MDX010-08	RCT, offen, multizentrisch, Phase II	Patienten <ul style="list-style-type: none"> mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom ohne vorausgegangene Chemotherapie^e 	1. Ipilimumab 3 mg/kg (N = 40 ^a) 2. Ipilimumab 3 mg/kg + Dacarbazin 250 mg/m ² (N = 36) ^b Ipilimumab: jeweils i. v., alle 28 Tage, maximal 4 Dosen (4 Monate) Dacarbazin: i. v. an 5 aufeinander folgenden Tagen, alle 28 Tage, maximal 6 Zyklen
MDX010-20	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III, placebo-kontrolliert	Patienten <ul style="list-style-type: none"> mit Melanom in nicht resezierbarem Stadium III oder IV Vorbehandelt^f 	1. Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 ^g (N = 403) 2. Ipilimumab 3 mg/kg + Placebo (N = 137, davon vom pU eingeschlossen: n = 13 ^a) 3. Placebo + gp100 ^g (N = 136) Ipilimumab: jeweils i. v., alle 3 Wochen, maximal 4 Dosen (Induktionsphase) ^h gp100: s. c. alle 3 Wochen
CA184332	Retrospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie ⁱ	Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom im Stadium III oder IV, welche Ipilimumab als First-Line-Therapie (3 mg/kg) erhielten ^j	Ipilimumab 3 mg/kg (N = 61) Behandlungsintervall / Behandlungsdauer: k. A.
CA184338	Retrospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie ^k	Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom im Stadium III oder IV, welche Ipilimumab als First-Line-Therapie (3 mg/kg) erhielten ^j	Ipilimumab 3 mg/kg (N = 120) Behandlungsintervall / Behandlungsdauer: k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der im Vergleich des pU eingeschlossenen Studien zu Ipilimumab bzw. Dacarbazin (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Gesamte Studienpopulation	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)
Studie im Dacarbazin-Arm			
CA184024	RCT, doppelblind (Dacarbazin open-label), multizentrisch, parallel, Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV ▪ nicht vorbehandelt 	1. Ipilimumab 10 mg/kg i. v. + Dacarbazin 850 mg/m ² (N = 250) 2. Dacarbazin 850 mg/m ² + Placebo (N = 252) ¹ Ipilimumab: i. v. alle 3 Wochen, maximal 4 Dosen (Induktionsphase) sowie alle 12 Wochen für Woche 24 bis 48 (Erhaltungsphase) Dacarbazin: i. v., alle 3 Wochen bis zur Woche 22
<p>a: Es handelt sich dabei um die in den Vergleich des pU eingeschlossene Teilpopulation der chemotherapienaiven Patienten, die Ipilimumab in der Dosierung von 3 mg/kg erhalten haben.</p> <p>b: Diese Dosierung bzw. Wirkstoffkombination ist in Deutschland nicht zugelassen.</p> <p>c: In der Erhaltungsphase konnten Patienten weiter behandelt werden, wenn sie bis Woche 24 keine Tumorprogression, einen ECOG Performance-Status von 0-1 und keine Unterbrechung der Therapie durch toxische Ereignisse aufwiesen.</p> <p>d: Die Patienten mussten mit mindestens 1 antineoplastischen Regime (experimentell oder nicht-experimentell) vorbehandelt sein (ausgenommen waren CD137-Agonisten oder CTLA-4-Inhibitoren).</p> <p>e: Keine vorgehende Chemotherapie gegen Melanome oder andere maligne Tumoren in den letzten 5 Jahren. Mindestens 4 Wochen müssen seit der letzten Melanombehandlung (chirurgischer Eingriff, Bestrahlung, IL-2 oder Interferon-alpha) vergangen sein.</p> <p>f: Vorbehandlung war definiert als Gabe von mindestens 1 Zyklus einer oder mehrerer der folgenden Therapien: Interleukin-2, Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin und / oder Carboplatin.</p> <p>g: Nicht zugelassener Wirkstoff (Tumorvakzin zur Verstärkung der körpereigenen Immunantwort auf Tumorzellen).</p> <p>h: Eine Ipilimumab-Reinduktion war erlaubt bei stabiler Erkrankung mindestens 3 Monate nach Woche 12 oder bei objektivem Ansprechen in der Induktionsphase</p> <p>i: Rekrutierung von Patienten über US Oncology iKnow-Med Datenbank.</p> <p>j: Ausschlusskriterium: systemische Vorbehandlung für nicht resezierbare oder metastasierte Melanome.</p> <p>k: Rekrutierung über die Studienzentren.</p> <p>l: Dieser Arm wurde vom pU als Dacarbazin-Kontrolle für den indirekten Vergleich verwendet.</p> <p>CD: Cluster of differentiation, CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Auf der Ipilimumab-Seite zieht der pU patientenindividuelle Daten aus 6 verschiedenen Studien heran. Es handelt sich dabei um 4 RCTs, die Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms untersuchten. Aus diesen Studien schließt der pU diejenigen Patienten ein, die im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms chemotherapienaiv waren und mit der zugelassenen Ipilimumab-Dosierung (3 mg/kg) behandelt wurden. Aus der Studie MDX010-08 schließt der pU damit einen kompletten Studienarm ein, aus den übrigen RCTs nur einzelne Patienten. Insgesamt handelt es sich dabei um 78 Patienten, die der pU als "Phase II/III Studien" zusammenfasst. Zusätzlich legt der pU 2 einarmige retrospektive Beobachtungsstudien mit Ipilimumab (3 mg/kg) vor. In diesen Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die entsprechend der Fragestellung im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms therapienaiv waren, sodass der pU die komplette Studienpopulation in seinen

Vergleich einschließt (61 Patienten aus der Studie CA184332 und 120 Patienten aus der Studien CA184338). Insgesamt schließt der pU für die Ipilimumab-Seite des von ihm vorgelegten indirekten Vergleiches 259 Patienten ein.

Auf der Dacarbazin-Seite schließt der pU alle Patienten des Dacarbazin-Arms der Studie CA184024 ein, da in dieser Studie entsprechend der Fragestellung ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV untersucht wurden (N = 252). Die Dacarbazin-Gabe erfolgt dabei zulassungsgemäß [7]. Die Tatsache, dass der pU darüber hinaus nicht nach weiterer Evidenz auf der Dacarbazin-Seite sucht, stellt eine weitere Limitation des vom pU vorgelegten Vergleichs dar (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Die im Vergleich des pU eingeschlossenen Patienten erfüllen hinsichtlich der Patientenpopulation und der Intervention/des Komparators weitgehend die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Einzelne abweichende Aspekte werden in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert, sind aber nicht ausschlaggebend für die Eignung des Vergleichs des pU.

2.3.3 Würdigung der Ergebnisse aus dem Vergleich des pUs

Der pU präsentiert im Dossier Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte werden für die Nutzenbewertung als relevant erachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

In die Analyse zur Ermittlung des Propensity Scores und in die anschließende Auswertung der Endpunkte bezieht der pU jeweils nur diejenigen Patienten ein, für die zu allen berücksichtigten Störgrößen Daten vorlagen (siehe Tabelle 4). Lag für einen Patienten beispielsweise kein Wert zu Studienbeginn für den ECOG-Status vor, wurde er in der Auswertung nicht berücksichtigt. Ausschließlich wegen fehlender Werte wurden insgesamt 75 Patienten auf der Ipilimumab-Seite und 2 Patienten auf der Dacarbazin-Seite ausgeschlossen. Der pU schließt zudem auf der Ipilimumab-Seite des vorgelegten Vergleichs alle Patienten mit bekannten Hirnmetastasen aus der Auswertung aus, da auf der Dacarbazin-Seite des Vergleiches gemäß Ausschlusskriterium der Studie keine Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen wurden. Da ein Matching der Populationen bezüglich des bekannten prognostischen Faktors Hirnmetastase in der Propensity Score Analyse nicht möglich war, ist der Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse nachvollziehbar. Wegen Hirnmetastasen werden 29 Patienten auf der Ipilimumab-Seite ausgeschlossen.

Eine Analyse, bei der nicht alle Patienten einer Studie in der Auswertung berücksichtigt werden, liefert Effektschätzer, die potenziell verzerrt sind und dadurch ggf. nicht mehr interpretierbar sein können [8,9]. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn die fehlenden Werte nicht durch einen Zufallsmechanismus zustande kommen. Ein Hinweis darauf bietet sich, wenn sich der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in den zu vergleichenden Gruppen deutlich voneinander unterscheidet.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Anzahl der in die Auswertungen des pU eingeflossenen Patienten für die verschiedenen untersuchten Endpunkte.

Tabelle 4: Patienten in der Auswertung des pU: Ipilimumab vs. Dacarbazin

	<u>Ipilimumab-Seite</u>	<u>Dacarbazin-Seite</u>
	N	N
Patienten für den Vergleich des pU ^a	259	252
Gesamtüberleben	155	250
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	14 ^c	144-147 ^d
UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE		
▫ Raten ohne Propensity Score Analyse	78	250
▫ Zeit bis zum ersten UE (mit Propensity Score Analyse)	25	250
<p>a: Diese Patienten werden für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquate Annäherung an die für die Fragestellung relevante Population angesehen. b: Erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 c: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in den Studien CS184022 und MDX010-20 erhoben, sodass entsprechende Daten auf der Ipilimumab-Seite für maximal 21 Patienten zur Verfügung gestanden hätten. d: Der verwendete Fragebogen setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Auswertbare Fragebögen lagen je nach Komponente für 144 bis 147 Patienten vor. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Ergebnisse aus den Auswertungen des pU werden nachfolgend für jeden Endpunkt separat gewürdigt.

Gesamtüberleben

In die Analyse des Gesamtüberlebens gingen in den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich aufgrund von fehlenden Daten zu den berücksichtigten Störfaktoren und aufgrund des Ausschlusses wegen Hirnmetastasen auf der Ipilimumab-Seite von ursprünglich 259 Patienten nur 155 (ca. 60 %) Patienten ein. Auf der Dacarbazin-Seite wurden mit 250 von ursprünglich 252 Patienten hingegen nahezu alle Patienten (> 99 %) ausgewertet (siehe Tabelle 4).

Einen Überblick über die Auswirkungen der aus der Auswertung ausgeschlossenen Patienten auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben liefern die folgenden Tabellen (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Tabelle 5 zeigt die mediane Überlebenszeit vor dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten zu den berücksichtigten Störfaktoren (gruppiert nach Studien[pool]).

Tabelle 6 zeigt hingegen die mediane Überlebenszeit nach dem Ausschluss von Patienten mit fehlenden Daten zu den berücksichtigten Störfaktoren (gruppiert nach Propensity Score Klasse).

Tabelle 5: Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit **vor** dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten (gruppiert nach Studien[pool]): Ipilimumab vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie	Ipilimumab		Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI]
Endpunkt Studie				
Mortalität				
Gesamtüberleben				
Phase II/III ^a	78	13,47 [11,2; 19,58]	-	-
CA184332	61	11,5 [6,6; k. A.]	-	-
CA184338	120	14,3 [12,1; k. A.]	-	-
CA184024	-	-	252	9,07 [7,75; 10,51]
Gesamt	259		252	

a: Es handelt sich dabei um die Daten von chemotherapienaiven Patienten aus mehreren Phase II und Phase III Studien, die mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung behandelt wurden.
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Tabelle 6: Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit **nach** dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten (gruppiert nach Propensity Score Klasse): Ipilimumab vs. Dacarbazin

Endpunktkategorie	Ipilimumab		Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI]
Endpunkt Propensity Score Klasse ^a				
Mortalität				
Gesamtüberleben				
Propensity Score Klasse 1	k. A.	20 [14; 49]	k. A.	8 [7; 12]
Propensity Score Klasse 2	k. A.	21 [14; 46]	k. A.	8 [6; 12]
Propensity Score Klasse 3	k. A.	29 [18; n. b.]	k. A.	12 [9; 18]
Propensity Score Klasse 4	k. A.	17 [12; 44]	k. A.	10 [8; 12]
Propensity Score Klasse 5	k. A.	15 [11; 36]	k. A.	7 [5; 11]
Gesamt	155		250	

a: In Propensity Score Klassen werden Patienten mit ähnlichen Confounder-Ausprägungen zusammengefasst.
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar

Betrachtet man die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten (gruppiert nach Studien[pool]), so zeigt sich in jeder Studie auf Ipilimumab-Seite eine längere mediane Überlebenszeit als in der Studie CA184024 unter Dacarbazin (siehe Tabelle 5). Dieser Unterschied auf Basis der naiven Gegenüberstellung von Patienten aus verschiedenen Studien ist jedoch nicht valide und lässt keine verlässlichen Aussagen zu. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeit nach dem Ausschluss von Patienten aufgrund von fehlenden Daten und aufgrund von Hirnmetastasen (gruppiert nach Propensity Score Klasse) auf beiden Seiten des indirekten Vergleiches werden die Auswirkungen des Ausschlusses der ca. 40 % Patienten auf der Ipilimumab-Seite deutlich. Während die mediane Überlebenszeit auf der Dacarbazin-Seite in den Propensity Score Klassen (Tabelle 6) mit 7 bis 12 Monaten erwartungsgemäß um den Median des gesamten Studienarms (Tabelle 5) mit ca. 9 Monaten streut, zeigt sich auf der Ipilimumab-Seite ein deutlich anderes Bild. In jeder einzelnen Propensity Score Klasse (1-5) liegt das mediane Überleben auf der Ipilimumab-Seite (15 bis 29 Monate, siehe Tabelle 6) nun höher als in jeder einzelnen Studie auf Basis aller Patienten (ca. 11 bis 14 Monate, siehe Tabelle 5). Dies zeigt, dass auf der Ipilimumab-Seite diejenigen Patienten mit einer besonders schlechten Prognose aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Der aus dem Vergleich resultierende Effekt ist dadurch somit deutlich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Teilweise lässt sich die beobachtete Erhöhung des medianen Überlebens unter Ipilimumab durch den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen erklären, da das Vorliegen von Hirnmetastasen ein bekannter negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist [10]. Es handelt sich allerdings bei den aufgrund von Hirnmetastasen ausgeschlossenen Patienten lediglich um 29 Patienten. Ein Großteil (20 von 29) von diesen Patienten stammen aus der einarmigen Studie CA184332. Für diese Studie liegt in den Studienunterlagen eine Subgruppenanalyse nach dem Vorliegen von Hirnmetastasen vor. Zwar haben die Patienten mit Hirnmetastasen eine schlechte Prognose (mediane Überlebenszeit: 4,2 Monate). Allerdings liegt die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Hirnmetastasen aus dieser Studie bei 13,4 Monaten und damit noch immer unterhalb des Medians jeder einzelnen Propensity Score Klasse. Er liegt vielmehr im Bereich der Patienten der gepoolten Phase II/III Studien, in denen ebenfalls ausschließlich Patienten ohne Hirnmetastasen eingeschlossen wurden. Die Erhöhung der medianen Überlebenszeit auf der Ipilimumab-Seite auf bis zu 29 Monaten lässt sich durch den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen nicht erklären. Der größte Teil der beobachteten Erhöhung des medianen Überlebens auf der Ipilimumab-Seite des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs ist somit auf eine Verzerrung durch den selektiven Ausschluss von Patienten auf dieser Seite zurückzuführen.

Der Therapieeffekt wird aufgrund der insgesamt unsicheren Datenlage und der zusätzlichen Verzerrung durch den selektiven Ausschluss von Patienten aus der Auswertung als nicht groß genug angesehen, um ausschließen zu können, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht. Die Auswertungen des pU zum Gesamtüberleben sind damit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens abzuleiten.

Ergänzend legt der pU eine einarmige, auf individuellen Patientendaten beruhende Analyse sämtlicher Studiendaten von Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms in Bezug auf ein mögliches Langzeitüberleben vor (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.2, Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die

mit Ipilimumab 3 mg behandelt wurden). Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung (3 mg/kg, Induktionsregime) erhalten haben, jedoch unabhängig davon, ob sie bereits eine Vorbehandlung erhalten haben oder nicht.

Die Analyse, in die Daten von insgesamt 3120 Patienten eingehen, ist ebenfalls nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin abzuleiten. Sie zeigt lediglich, dass einzelne Patienten nach einer Behandlung mit Ipilimumab über mehrere Jahre überlebt haben (der letzte Patient wurde nach ca. 118 Monaten zensiert). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten, die noch unter Risiko stehen, allerdings über die Zeit stark abnimmt. Bereits nach 2 Jahren sind dies nur noch 186 Patienten (ca. 6 %), nach 5 Jahren sogar nur noch 29 Patienten (0,9 %). Dadurch wird die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit im hinteren Bereich der Kaplan-Meier-Kurve extrem unsicher.

Ob auch einzelne mit Dacarbacin behandelte Patienten ein ebenso hohes Überleben haben, geht aus der präsentierten Analyse nicht hervor, denn entsprechende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Er begründet auch nicht, inwiefern ein solches Bild unter einer Behandlung mit Dacarbazin nicht möglich ist. Ohne solche Daten ist eine Abschätzung eines potenziellen Überlebensvorteils gegenüber Dacarbazin nicht möglich. Es ist daher aus der vorgelegten Analyse unklar, ob das langfristige Überleben einzelner Patienten kausal auf die Behandlung mit Ipilimumab zurückzuführen ist.

Auf Basis dieser Auswertung ist eine Beurteilung des Langzeitüberlebens von Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht möglich.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Ergebnisses nach Anwendung der Propensity Score Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben einen „dramatischen Effekt“ beansprucht, da Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nach Ansicht des pU zu einer erheblichen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens führe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Bewertung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in einigen Studien (CA184022, MDX010-20 für die Ipilimumab-Seite und CA184024 für die Dacarbazin-Seite) der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwendet. Ergebnisse zu diesem Endpunkt lagen lediglich für einen Teil der Patienten vor (Ipilimumab-Seite: 14 Patienten von 21 aus den Studien, in denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurde, Dacarbazin-Seite: je nach Komponente des EORTC QLQ-C30 144 bis 147 Patienten von 252, siehe Tabelle 4). Aufgrund des sehr geringen Anteils der berücksichtigten Patienten und der Tatsache, dass es sich dabei jedoch um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von einzelnen Patienten aus verschiedene Studien handelt, sind die Ergebnisse zu

diesem Endpunkt nicht verwertbar. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich beschreibend darstellt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Im Dossier liegen mehrere Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor, zum einen auf Basis roher Raten und zum anderen als Zeit bis zum ersten Ereignis. Diese Auswertungen liegen für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE vor.

Die Auswertungen auf Basis der rohen Raten basieren auf einer naiven Gegenüberstellung einzelner Patienten aus den verschiedenen Studien. Auf der Ipilimumab-Seite gehen nur die Ergebnisse aus den RCTs in die Auswertung ein. Die Analysen basieren damit auf 78 (Ipilimumab) und 250 (Dacarbazin) Patienten. Da es sich hierbei jedoch um eine nicht adjustierte Analyse von einzelnen Patienten aus verschiedenen Studien handelt, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht verwertbar. Es zeigt sich auch kein Effekt, der groß genug wäre, um Aussagen zum Schaden ableiten zu können. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In die Auswertungen der Zeit bis zum ersten Ereignis gingen auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs ebenfalls nur die Ergebnisse aus den RCTs ein. Wie für das Gesamtüberleben lagen hierfür die Auswertungen auf Basis der Propensity Score Analyse vor. Aufgrund der fehlenden Daten zu den berücksichtigten Störfaktoren flossen auf der Ipilimumab-Seite nur 25 Patienten in die Auswertung ein gegenüber 250 Patienten auf der Dacarbazin-Seite. Dadurch gelten für diese Auswertungen die gleichen Überlegungen wie für das Gesamtüberleben. Eine potenziell maßgebliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, sodass die vom pU präsentierten Therapieeffekte nicht interpretierbar sind. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der die Daten für interpretierbar hält, aber aufgrund fehlender statistischer Signifikanz des Gruppenunterschieds keinen größeren oder geringeren Schaden von Ipilimumab ableitet.

2.3.4 Anmerkungen zur für den Vergleich des pU eingesetzten Methodik (Propensity Score Analyse)

Ein wichtiges Kriterium zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage ist die Ergebnissicherheit [9]. Der vom pU vorgelegte Vergleich von Ipilimumab und Dacarbazin unter Verwendung von Propensity Scores stellt insgesamt einen Vergleich dar, der ausschließlich auf individuellen Patientendaten einzelner Therapiearme und nicht auf Effekten randomisierter Studien beruht. Es herrscht ein allgemeiner wissenschaftlicher Konsens, dass die Anwendung solcher nicht adjustierter indirekter Vergleich nicht adäquat ist [11-13]. Aussagen zum Zusatznutzen können aus solchen Analysen nur dann abgeleitet werden, wenn der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Der pU führt die Propensity Score Analyse durch, um mögliche Verzerrung durch Unterschiede zwischen den Studien zu verringern mit dem Ziel, „eine hinreichende Ergebnissicherheit zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab“ auf Basis des von ihm

vorgelegten indirekten Vergleiches zu liefern. Mit Hilfe dieses statistischen Verfahrens wird jeder Patient auf Basis seiner individuellen Ausprägungen der Störfaktoren (z. B. Alter = 60 Jahre, ECOG-Status = 1) einer bestimmten Propensity Score Klasse zugewiesen. Die Annahme ist, dass die Patienten innerhalb einer Propensity Score Klasse auch zwischen den Behandlungsgruppen im Mittel hinsichtlich der Störfaktoren vergleichbar sind. Das Vorgehen des pU ist zunächst nachvollziehbar. Allerdings ist der methodische Ansatz nicht geeignet, um die Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleichs zu erreichen, in dem die Randomisierung der betrachteten Studien erhalten bleibt. In der Propensity Score Analyse hingegen können lediglich diejenigen Störfaktoren berücksichtigt werden, die auch in den Studien erhoben wurden. Es ist dabei ratsam, möglichst viele Variablen zu berücksichtigen, insbesondere solche, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben [14].

Diskutierte prognostische Faktoren, die gemäß den Angaben des pU im Anwendungsgebiet (insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben) beschrieben werden, sind Alter, Geschlecht, Ethnie, M-Stadium der Metastasierung, klinischer Patientenstatus (ECOG-Status), Stadium der Erkrankung, die Präsenz von Hirnmetastasen, die viszerale Erkrankung sowie der LDH-Status [10,15-19].

In der von ihm durchgeführten Propensity Score Analyse berücksichtigt der pU jedoch nicht alle diese bekannten prognostischen Faktoren. Beispielsweise konnte ein Matching für das Vorliegen von viszeralen Metastasen nicht vorgenommen werden, da diese Information in den vom pU eingeschlossenen Studien nicht oder nur zum Teil erhoben wurde. Wird ein bedeutsamer Störfaktor in der Propensity Score Analyse nicht berücksichtigt, kann dies zu einer Verstärkung der Verzerrung führen [14].

Ein weiterer Aspekt, der einen Einfluss auf den Behandlungseffekt haben kann und der in der Propensity Score Analyse nicht als prognostischer Faktor berücksichtigt wurde, ist die Zeit seit Diagnose des Melanoms: hier unterscheiden sich die in den Vergleich des pU eingeschlossenen Patienten deutlich voneinander (siehe Tabelle 7, Angaben sind nur für die gesamte Studienpopulation verfügbar). Es ist auf Basis dieser Daten denkbar, dass die Patienten unterschiedlich weit in ihrer Krankheit fortgeschritten sind bzw. ihre Erkrankung unterschiedlich schnell voranschreitet. Es ist vollkommen unklar, wie sich dieser Unterschied auf den Therapieeffekt auswirkt. Dieser Punkt wurde auch im zentralen Zulassungsverfahren kritisiert [20].

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen für den vom pU vorgelegten Vergleich von Ipilimumab vs. Dacarbazin – Zeit seit Diagnose

Studie	Ipilimumab-Seite						Dacarba- zin-Seite
	CA184 004	CA184 022	MDX010 -08	MDX010 -20	CA184 332	CA184 338	CA184 024
Gesamtpopulation^a							
N ^b	40	72	40	137	61	120	252
Zeit seit Erstdiagnose des Melanoms [Monate] ^c							
MW (SD)	69 (85,2)	69,3 (65,8)	5,5 (6,4)	4,3 (4,9)	25,2 (51,1)	31,2 (47,4)	40,4 (54,6)
Median	34,5	45,7	3,9	2,93	10,3	12,9	21,8
Min-Max	1,1-384,0	6,2-271,1	0,1-32,5	0,0-35,9	0,2-352,5	0,3-291,4	0,4-396,0
Zeit seit Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms [Monate] ^c							
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,2 (1,9)	1,7 (1,9)	k. A.
Median	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,7	1,1	k. A.
Min-Max	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,0-10,2	0,1-12,7	k. A.
a: diese Angaben liegen nicht explizit für die „Zielpopulation“ vor. b: Die Angaben beruhen jeweils auf dem Studienarm, aus dem Patienten in den Vergleich des pU eingeschlossen wurden. c: Zeit bis zur Randomisierung bzw. bis zur 1. Behandlung. k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Die Methodik der Analysen, die der pU auf den Ausschluss von Patienten und auf die Propensity Score Analyse folgen lässt, wird nicht kommentiert, da sie nicht für die Bewertung herangezogen werden.

2.3.5 Zusammenfassung

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, da er aufgrund der vorgelegten Auswertung (nicht adjustierter indirekter Vergleich) mit zu großer Unsicherheit behaftet ist. Zudem ist der vom pU als „dramatisch“ bezeichnete Effekt im Gesamtüberleben, wie oben beschrieben, aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der beobachtete Effekt ist somit nicht ausreichend groß, um ausschließen zu können, dass er allein durch systematische Verzerrung zustande kommt. Durch die fehlende Berücksichtigung weiterer bekannter Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse wird die Ergebnissicherheit weiter erniedrigt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben ist folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies gilt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

Für Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, ist daher ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers sowie in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand des von ihm vorgelegten Vergleichs einen Zusatznutzen von Ipilimumab für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab. Dieser beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevanten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich dargestellt, sind die im Dossier dargestellten Analysen nicht geeignet, um auf deren Basis einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Der pU hat damit in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Daten von Bedeutung sind.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt primär der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung von Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für das neue Anwendungsgebiet von Ipilimumab, nämlich Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Ergänzend dazu betrachtet der pU Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die BRAF-V600-Mutation-positive Patientenpopulation. Dies begründet der pU insbesondere damit, dass Vemurafenib bereits mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin bewertet wurde und für die BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom leitlinienkonform inzwischen Therapiestandard ist. Da der pU primär der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA folgt, wird die Argumentation des pU zur Berücksichtigung des Vergleichs von Ipilimumab mit Vemurafenib nicht weiter kommentiert.

Für die vorliegende Fragestellung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Ipilimumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zu Dacarbazin in Erwachsenen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben, zu bewerten. Der pU nimmt in seiner Fragestellung keine Einschränkung hinsichtlich Studiendauer und Studientyp vor.

Der Fragestellung des pU wird mit folgender Ergänzung zur Patientenpopulation gefolgt:

Der pU beschreibt die für die Nutzenbewertung einzuschließende Population als „Erwachsene mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben“. Er konkretisiert die Population in den Einschlusskriterien als diejenigen Patienten, „die im fortgeschrittenen Stadium noch keine systemische anti-neoplastische Therapie [...] erhalten haben“. Die systemische anti-neoplastische Therapie kann dabei sowohl eine Chemotherapie als auch eine Immuntherapie (z. B. Interferon) umfassen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet geht nicht eindeutig hervor, ob sich die fehlende Vortherapie dabei auf alle Stadien des malignen Melanoms oder ausschließlich auf das fortgeschrittene maligne Melanom bezieht. Eine Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ergab, dass es sich bei der neu zugelassenen Population um diejenigen Patienten handelt, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Damit schließt das neue Anwendungsgebiet von Ipilimumab auch explizit Patienten ein, die zwar in früheren Stadien, nicht jedoch im fortgeschrittenen Stadium eine Behandlung ihres malignen Melanoms erhalten haben. Der Einschätzung des pU wurde damit gefolgt.

Selektion relevanter Studien mit Ipilimumab

Um die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wählt der pU ein hierarchisches Vorgehen zur Identifizierung relevanter Studien mit Ipilimumab in 3 Schritten (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1):

Kritikpunkte an den vom pU formulierten Einschlusskriterien finden sich lediglich in Schritt 2 seiner Informationsbeschaffung (Suche nach indirekt vergleichenden Studien). So schränkt er die Einschlusskriterien hier weder auf die zugelassene Population (therapienaive Patienten im fortgeschrittenen Stadium) noch auf die zugelassene Ipilimumab-Dosierung (3 mg/kg, Induktionsregime) ein. Dies hat allerdings keine Auswirkungen auf die Bewertung, da der pU keine Studien identifiziert, die sich für einen indirekten Vergleich mit Dacarbazin auf Basis von RCTs eignen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 16 Studien mit Ipilimumab. Um eine möglichst breite Datenbasis zu haben, beschränkt der pU sich dabei nicht auf RCTs, sondern listet alle abgeschlossenen und laufenden Studien auf, in denen Ipilimumab zumindest bei einzelnen Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet eingesetzt wurde. Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Ipilimumab zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 328 Gesamttreffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 546 (siehe Modul 4, Anhang 4-A, MEDLINE-Suchstrategie, Seite 219, Zeile 34). Die Strategie für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE kann nicht in Gänze nachvollzogen werden, da die Strategie über die Suchoberfläche embase.com durchgeführt wurde, zu der das IQWiG keinen Zugang hat. Allerdings können die Abweichungen in den Trefferzahlen nicht alleine auf die Suchoberfläche zurückgeführt werden.

Es ist zudem fraglich, ob die Selektion wie angegeben umgesetzt wurde.

Den Angaben des pU zufolge wurden die Ergebnisse der Recherche zu Ipilimumab dreimal gesichtet und zwar:

- Schritt 1: nach RCTs zu dem direkten Vergleich von Ipilimumab und Dacarbazin

- Schritt 2: nach RCTs zu Ipilimumab, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind
- Schritt 3: nach nonRCTs zu Ipilimumab, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind

Für den direkten Vergleich wurden in Schritt 1 keine Referenzen im Volltext und in Schritt 2 13 Volltexte gesichtet, die alle eingeschlossen wurden. Dieses Selektionsergebnis erscheint konstruiert. Die Erfahrung zeigt, dass regelhaft Referenzen im Volltext begutachtet werden müssen, um den Ein- oder Ausschluss von bestimmten Referenzen abschließend bewerten zu können. Zudem wurden für alle Recherchen nicht wie üblich Studienfilter verwendet, obwohl dadurch hohe Trefferzahlen entstanden sind, die hätten vermieden werden können.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch.

Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für EU Clinical Trials Register. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 0 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 26 (siehe Modul 4 B, Anhang 4-B, EU Clinical Trials Register Strategie, Seite 231). Eine Überprüfung der Strategie in PharmNet.Bund war nicht möglich, da vom pU lediglich Suchbegriffe aufgelistet wurden und die Originalsyntax nicht dokumentiert wurde.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register sowie im ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Studien zum indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche zu Dacarbazin und Vemurafenib durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU zu Vemurafenib ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.1) und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

Der pU hat eine gemeinsame Suche zu Ipilimumab für den direkten und den indirekten Vergleich durchgeführt. Auffälligkeiten zu dieser Recherche werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zu indirekten Vergleichen mit Dacarbazin durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 1164 Gesamttreffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 2020 (siehe Modul 4, Anhang 4-A, MEDLINE-Suchstrategie, Seite 224-225, Zeile 49). Allerdings kann die Strategie für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE nicht in Gänze nachvollzogen werden, da die Strategie über die Suchoberfläche embase.com durchgeführt wurde, zu der das IQWiG keinen Zugang hat. Allerdings können die Abweichungen in den Trefferzahlen nicht alleine auf die Suchoberfläche zurückgeführt werden.

Zusätzlich erfolgte bei der Selektion eine Einschränkung der Ergebnisse für den indirekten Vergleich ab dem Jahr 2002, die in der Methodik zwar benannt, aber nicht erläutert wird. Diese Einschränkung kann nicht nachvollzogen werden.

Studienregister

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen gegenüber Dacarbazin durch. Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich gegenüber Dacarbazin ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde dennoch verzichtet, da keine relevante Studie für einen indirekten Vergleich gegenüber Dacarbazin vorlag.

Weitere Untersuchungen

Unter weiteren Untersuchungen stellt der pU eine einarmige, auf individuellen Patientendaten beruhende Analyse sämtlicher Studiendaten von Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms in Bezug auf ein mögliches Langzeitüberleben dar.

Der pU führte die laut Dossievorlage geforderte Informationsbeschaffung nicht durch.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Analyse ist jedoch eine Beurteilung des Langzeitüberlebens von Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin für Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht möglich. Das Fehlen der Informationsbeschaffung hat daher keine Auswirkungen auf die Bewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1 sowie Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine RCTs, die für einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin geeignet sind. Entsprechend seinen Einschlusskriterien weitet der pU die Fragestellung in Schritt 3 seiner Informationsbeschaffung auf nicht randomisierte bzw. auch nicht vergleichende Studien aus, um weitere verfügbare Evidenz einschließen zu können (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1).

Der pU legt deshalb als „bestverfügbare Evidenz“ einen indirekten Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten vor. Dazu fasst er für die Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleiches Daten (chemo)therapienaiver Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen aus verschiedenen randomisierten und nichtrandomisierten Studien zu Ipilimumab zu einer Kohorte zusammen. Als Kontrolle zieht der pU den kompletten Arm der Studie CA184024 heran, in dem die Patienten mit Dacarbazin (+ Placebo) behandelt wurden. Um eine mögliche Verzerrung durch Unterschiede zwischen der Ipilimumab- und der Dacarbazin-Seite des indirekten Vergleiches hinsichtlich bekannter Störgrößen (Confounder) zu verringern, wurden die Population der Ipilimumab-Studien und die Population der Dacarbazin-Studie unter Verwendung einer Propensity Score Analyse gematcht (zur detaillierten Beschreibung des Vergleiches des pU siehe Abschnitt 2.3). Durch die Anwendung der Propensity Score Analyse unternimmt der pU zwar den Versuch, die Nachteile eines nicht adjustierten indirekten Vergleiches auszugleichen. Da dadurch jedoch nur für in den Studien gemessene Störgrößen berücksichtigt werden können und wichtige Störgrößen fehlen, ist diese Maßnahme nicht ausreichend, um die gleiche Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleiches zu erreichen.

Der pU bezeichnet den vorgelegten Vergleich als „direkte[n] Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ (vom pU abgekürzt als Head to historical Head [H2hH]). Diese Bezeichnung ist irreführend, da er eine Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patienten und damit eine hohe Ergebnissicherheit vergleichbar derjenigen eines direkten Vergleiches impliziert. In der vorliegenden Bewertung wurde der vom pU vorgelegte Vergleich daher lediglich als „Vergleich des pU“ bezeichnet.

Dass der pU aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden RCTs bzw. solchen, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, auf diesen Vergleich basierend auf patientenindividuellen Daten zurückgreift, ist zunächst nachvollziehbar. Der vorgelegte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin ableiten zu können. Auswertungen einer niedrigen Evidenzstufe stellen in der Regel keine valide Analysemethoden dar, weshalb Schlussfolgerungen aus solchen Analysen allenfalls bei sehr großen Effekten gezogen werden können. Diesen sieht der pU in dem von ihm als „dramatisch“ bezeichneten Effekt im Gesamtüberleben. Dieser ist allerdings aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt (siehe Abschnitt 2.3). Der beobachtete Effekt ist somit nicht ausreichend groß, um ausschließen zu können, dass er allein durch systematische Verzerrung zustande kommt. Durch die fehlende Berücksichtigung weiterer bekannter Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse wird die Ergebnissicherheit weiter erniedrigt. Die geschätzten Therapieeffekte sind folglich insgesamt nicht interpretierbar.

Eignung der Studien im Vergleich des pU

Im Folgenden wird die grundsätzliche Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert.

Patientenpopulation

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit malignem Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Der pU konkretisiert die Vortherapie in seinen Einschlusskriterien dabei als „systemische anti-neoplastische Therapie“ und verweist in diesem Zusammenhang auf die Studie MDX010-20, die zur Erstzulassung von Ipilimumab für Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, geführt hat. Diese Studie wurde explizit an im fortgeschrittenen Stadium vorbehandelten Patienten durchgeführt. Unter einer Vorbehandlung war dabei neben einer Chemotherapie (z. B. Dacarbazin) auch eine Immuntherapie (z. B. Interferon) oder eine sonstige systemische Therapien (z. B. Biologika) zu verstehen. Entsprechend ist eine Vorbehandlung mit diesen systemischen Therapien im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms für die vorliegende Nutzenbewertung nicht erlaubt. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Aus den RCTs zu Ipilimumab (vom pU als Phase-II/III-Studien bezeichnet) zieht der pU für den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich ausschließlich patientenindividuelle Daten der chemotherapienaiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen heran, die mit 3 mg/kg Ipilimumab behandelt wurden. In diesen Studien waren einige Patienten bereits mit einer Immuntherapie (z. B. Interferon) vorbehandelt. Während für die Studie MDX010-20 auf Basis der Einschlusskriterien davon auszugehen ist, dass die Immuntherapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms erfolgt ist, geht es jedoch aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor, ob dies für die anderen RCTs ebenfalls zutrifft. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die chemotherapienaiven Patienten jedoch als adäquate

Annäherung an die für die Fragestellung relevante Population angesehen. Dies ist insbesondere durch die Therapieempfehlungen in aktuellen Leitlinien begründet [21,22]. Hier wird die adjuvante medikamentöse Therapie wie Immuntherapien (z. B. Interferon) ab dem Tumorstadium IIB empfohlen, allerdings wird aufgrund fehlender Daten keine Empfehlung für das fortgeschrittene Stadium ausgesprochen. Eine Chemotherapie hingegen wird erst mit dem Eintritt in das fortgeschrittene Stadium empfohlen. Es ist daher anzunehmen, dass ein Großteil der chemotherapienaiven Patienten die adjuvante Vortherapie bereits im nicht-fortgeschrittenen Stadium des Melanoms erhalten hat und somit der Fragestellung entspricht.

In die retrospektiven Beobachtungsstudien (CA184338, CA184332) wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patienten mit zuvor unbehandelten, nicht resezierbaren Melanomen im Stadium III oder IV eingeschlossen, die Ipilimumab (3 mg/kg) als Erstlinientherapie erhielten. Eine vorherige systemische Behandlung für nicht resezierbare oder metastasierte Melanome wurde für beide Studien explizit als Ausschlusskriterium definiert. Demnach ist davon auszugehen, dass beide Studien hinsichtlich der Patientenpopulation der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen.

In der Studie CA184024, aus der der komplette Dacarbazin-Arm in den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich pU einfließt, wurden ausschließlich Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV eingeschlossen, sodass die Population ebenfalls der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht.

Intervention

Das empfohlene Induktionsregime für Ipilimumab liegt bei 3 mg/kg, intravenös, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen [3]. Der pU schließt jedoch auch Patienten in seinen Vergleich ein, die ein vom Zulassungstext abweichendes Schema der Ipilimumab-Behandlung erhalten haben.

In den Studien CA184004 und CA184022 war es den Studienteilnehmern erlaubt, die Ipilimumab-Behandlung über das in der Fachinformation angegebene Induktionsregime hinaus in einem Erhaltungsregime (Ipilimumab 3 mg/kg alle 12 Wochen) fortzuführen. Aus den Studienberichten geht allerdings hervor, dass dies, bezogen auf die jeweilige Gesamtpopulation, nur für wenige Patienten in den Studien zutraf (CA184004: 5 von 40 Patienten im Ipilimumab-Arm [3 mg/kg], CA184022: 8 von 72 Patienten im Ipilimumab-Arm [3 mg/kg]).

In der Studie MDX010-08 betrug der Abstand zwischen den einzelnen Ipilimumab-Injektionen für alle eingeschlossenen Patienten jeweils 4 Wochen und nicht wie in der Fachinformation gefordert 3 Wochen.

Es ist unklar, ob und wie sich diese Abweichungen von der Fachinformation auf das Therapieergebnis auswirken. Vor dem Hintergrund, dass diese nur einen Teil der Patienten auf der Ipilimumab-Seite des vom pU vorgelegten indirekten Vergleiches betraf und

insbesondere wegen der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs ist dies für die Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen irrelevant.

Komparator

Dacarbazin wurde in der Studie CA184024 zulassungskonform in einer Dosierung von 850 mg/m² Körperoberfläche, alle 3 Wochen eingesetzt [7].

Der pU schließt den Dacarbazin-Arm aus der Studie CA184024 in den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich ein, da dies die einzige RCT im relevanten Anwendungsgebiet ist, für die er über die notwendigen patientenindividuellen Daten für die Propensity Score Analyse verfügt. Der pU führt keine systematische Suche nach weiteren Studien zu Dacarbazin für den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich durch. Das stellt aber eine weitere Limitation der Daten auf der Dacarbazin-Seite dar.

Um die Vergleichbarkeit des Dacarbazin-Armes aus der Studie CA184024 mit denjenigen anderer Studien zu zeigen, legt der pU in Modul 4 ergänzend eine Abbildung aus einer internen Analyse vor, in der Kaplan-Meier-Kurven zu Dacarbazin-Armen aus verschiedenen Studien vergleichend dargestellt sind (siehe Abbildung 1). Einen Volltext zu dieser Analyse liefert der pU nicht, sodass die bibliographische Suche des pU nicht überprüft werden kann. Ein Abgleich mit dem Rechercheergebnis einer Suche nach Dacarbazin-Studien im Dossier zu Vemurafenib (Modul 4 A, S. 102, Tabelle 4-30, [23]) gibt allerdings einen Hinweis darauf, dass mehrere Dacarbazin-Studien fehlen (z. B. Bedikian 2006 [24], Middleton 2007 [25], McDermott 2008 [26]), sodass nicht von einer adäquaten Suche ausgegangen werden kann. Aus einem Abgleich des Gesamtüberlebens unter Dacarbazin in diesen Studien mit den in Abbildung 1 dargestellten Ergebnissen ergibt sich jedoch kein wesentlich abweichendes Bild.

Aus Sicht des pU verdeutlicht die Abbildung, dass der Dacarbazin-Arm in der Studie CA184024 im Vergleich zu historischen, publizierten Studien zu Dacarbazin tendenziell höhere Überlebensraten liefert. Dem wird dahingehend gefolgt, dass die alleinige Berücksichtigung der Studie CA184024, auch unter Berücksichtigung weiterer Studien zu Dacarbazin, wahrscheinlich nicht zu einer (weiteren) Überschätzung des Therapieeffektes zugunsten Ipilimumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens führt. Für die Nutzenbewertung wird daher akzeptiert, dass der pU nicht nach weiterer Evidenz zur Behandlung mit Dacarbazin sucht.

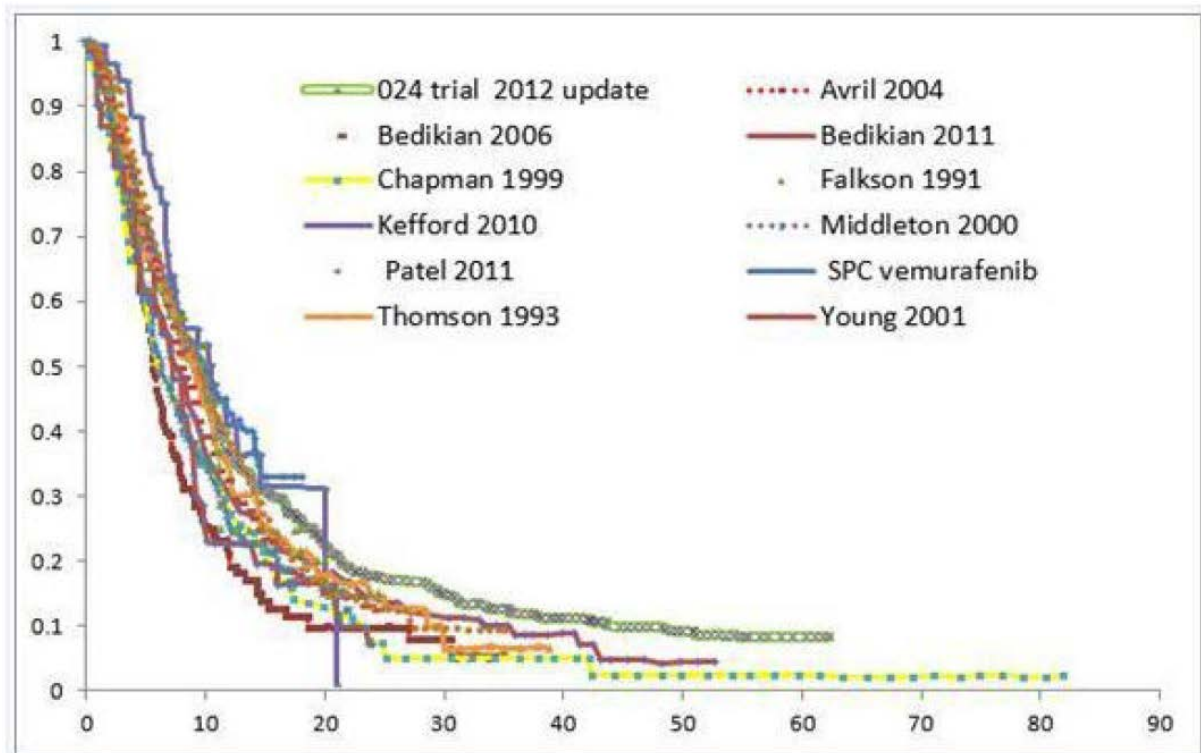


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der Dacarbazin-Arme aus verschiedenen Studien

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Der pU zieht mehrere Endpunkte aus den aus seiner Sicht relevanten Studien heran und präsentiert Daten zu Gesamtüberleben, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Patientenrelevanz der genannten Endpunkte wird im Folgenden besprochen.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er wurde in den Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bzw. Zeitpunkt der ersten Gabe von Ipilimumab bis zum Versterben aus jeglichem Grund erhoben. Diese Operationalisierung wird grundsätzlich für die Nutzenbewertung als verwertbar angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA184022, MDX010-20 und CA184024 anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dieser Fragebogen erhebt neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten (z. B. Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), die der Kategorie Morbidität zuzuordnen sind. Es handelt sich um ein dabei um ein validiertes Messinstrument [27,28], das sich grundsätzlich für die Nutzenbewertung eignet.

Unerwünschte Ereignisse

Der pU präsentiert Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben. Diese sind zur Abschätzung des Schadens patientenrelevant.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen. Der pU präsentiert allerdings in Modul 4, Abschnitt 4.3.1 des Dossiers einen nicht randomisierten Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten aus einzelnen Studienarmen („Vergleich des pU“, siehe Abschnitt 2.3), der inhaltlich dem Abschnitt „Weitere Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien“ zu verorten gewesen wäre. Wie in Abschnitt 2.3 dargestellt, sind diese vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden im entsprechenden Kapitel keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt. Der pU zieht zwar nicht randomisierte vergleichende Studien für die Ableitung des Zusatznutzens heran, beschreibt diese allerdings im Kapitel „randomisierte kontrollierte Studien“ (siehe Abschnitt 2.7.2.4).

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt im Kapitel weitere Untersuchungen (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3) ergänzend eine einarmige, auf individuellen Patientendaten beruhende Analyse sämtlicher Studiendaten von Ipilimumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms in Bezug auf ein mögliches Langzeitüberleben vor. Wie in Abschnitt 2.3 dargestellt, sind diese vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Darüber hinaus ist unklar, inwiefern der pU diese Analyse in seine Ableitung des Zusatznutzens einfließen lässt. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen und auch kein adjustierter indirekter Vergleich möglich ist, führt der pU entsprechend der neu zugelassenen Patientenpopulation patientenindividuelle Daten aus sämtlichen zulassungsrelevanten Studien zu Ipilimumab (3 mg/kg) zusammen und vergleicht sie gegen patientenindividuelle Daten aus dem Dacarbazin-Arm der Studie CA184024. Um mögliche Verzerrungen durch Unterschiede zwischen den Studien zu verringern, führt er für diesen Vergleich eine Propensity Score Analyse durch.

Der pU selbst stuft diesen Vergleich als Evidenzstufe III (retrospektiv vergleichende Studien) gemäß der Verfahrensordnung des G-BA ein [2]. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU hält die von ihm vorgelegte Evidenz für ausreichend, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die neu zugelassene Population abzuleiten. Dies begründet er insbesondere damit, dass die im Vergleich des pU „gezeigte Verdopplung der Lebensraten einen dramatischen Effekt“ darstelle. Darüber hinaus hält der pU die von ihm vorgelegten Daten für die Herleitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen für zulässig, da die patientenindividuellen Daten auf „hochwertigen RCTs“ und „zwei für die Zulassungserweiterung relevanten Beobachtungsstudien“ stammen und insgesamt von einer guten bzw. sehr guten Qualität der eingeschlossenen Studien auszugehen sei. Der pU sieht zwar, dass das Verzerrungspotenzial des von ihm durchgeführten Vergleichs als hoch einzustufen ist, allerdings sieht er die Verzerrung durch das Matching mittels Propensity Score Analyse reduziert.

Der Einschätzung des pU wird insgesamt nicht gefolgt. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass das Ergebnis zum Gesamtüberleben durch den selektiven Ausschluss von Patienten aus der Analyse offensichtlich deutlich zugunsten von Ipilimumab verzerrt ist. Darüber hinaus weist die vom pU durchgeführte Propensity Score Analyse weitere methodische Mängel auf, die die Ergebnissicherheit zusätzlich erniedrigen (siehe Abschnitt 2.3.4). Dass die Analyse auf aus Sicht des pU hochwertigen Studien beruht, ist für die Einschätzung der Ergebnissicherheit des Vergleichs nicht entscheidend. Ergänzend sei dazu angemerkt, dass die Informationen zu wichtigen Störgrößen aus diesen Studien offensichtlich nicht ausreichend sind, um alle Patienten in dem vom pU vorgelegten Vergleich berücksichtigen zu können.

Vor diesem Hintergrund wird der in der Propensity Score Analyse beobachtete und vom pU als „dramatisch“ beanspruchte Therapieeffekt trotz seiner Größe zusammenfassend als nicht

ausreichend angesehen, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU basiert seine Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens maßgeblich auf dem in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Vergleich. Der pU leitet daraus einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der „erheblichen Verlängerungen des medianen Überlebens“ gegenüber Dacarbazin, die er als „dramatische“ Verbesserung des therapielevanten Nutzens auslegt und der herausragenden Stellung des Gesamtüberlebens als Endpunkt in der Onkologie. Wie in Abschnitt 2.3 begründet, ist der beobachtete Effekt zum Gesamtüberleben aus dieser Analyse aufgrund der offensichtlichen Verzerrung zugunsten Ipilimumab trotz seiner Größe nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin für das Gesamtüberleben ist folglich nicht belegt.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der pU im Dossier aufgrund der geringen Anzahl der in die Analyse eingehenden Patienten lediglich deskriptiv dar. Er leitet daraus keine Aussagen zum Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Hinsichtlich der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen folgert der pU aus fehlenden signifikanten Unterschieden, dass ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer oder größerer Schaden nicht belegt ist. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben, werden die Ergebnisse als nicht interpretierbar angesehen.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU gibt an, dass im Dossier keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ipilimumab herangezogen wurden. Zwar präsentiert der pU einen nicht randomisierten Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten aus mehreren Studien, allerdings verortet er die Begründung für dieses Vorgehen im Modul 4, Abschnitt 4.5.3 (zur Kommentierung siehe Abschnitt 2.7.2.9.3).

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU begründet in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) warum aus seiner Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Der pU führt aus, dass er auf die bestverfügbare Evidenz zurückgreift, weil für das neue Anwendungsgebiet keine RCTs zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin vorliegen. Er gibt an, dass mit der nun vorliegenden Zulassungserweiterung zukünftig die Durchführung einer neuen RCT von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin aus ethischen Gründen nicht mehr möglich sei.

Dies ist keine ausreichende Begründung dafür, warum valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die Bewertung noch nicht vorliegen können. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber Dacarbazin zu patientenrelevanten Endpunkten wäre für die Zulassungserweiterung von Ipilimumab sinnvoll und auch ethisch vertretbar gewesen, da zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien Dacarbazin als Standardtherapie im Anwendungsgebiet galt [21,22]. Das Fehlen direktvergleichender Studien (gegenüber Dacarbazin) wurde auch von der EMA (European Medicines Agency) im zentralen Zulassungsprozess kritisiert [20].

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers. Der pU betrachtet Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Für die BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten stellt der pU zusätzlich Ergebnisse für den Vergleich mit Vemurafenib dar. Im Folgenden betrachtet das Institut ausschließlich Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom, dessen Ätiologie und die Einteilung der Stadien nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ist vom pU nachvollziehbar beschrieben. Als Zielpopulation zitiert der pU die zugelassene Indikation [3]. Der pU konkretisiert, dass es sich hierbei um Patienten mit nicht resezierbarem Melanom in Stadium III sowie mit metastasiertem Melanom in Stadium IV handelt.

Des Weiteren differenziert der pU die Zielpopulation aufgrund der Vorbehandlung analog zur ersten Bewertung von Ipilimumab vom 27.04.2012 [29], da es sich bei der vorliegenden Bewertung um eine Zulassungserweiterung von Ipilimumab auf unvorbehandelte Patienten handelt. Eine Definition der Vorbehandlung war der ursprünglichen Formulierung aus der Fachinformation von 2011 zum Anwendungsgebiet von Ipilimumab nicht zu entnehmen (dort hieß es lediglich: „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“). Zur Klärung der Vorbehandlung hat das Institut nun das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) kontaktiert, welches bestätigt, dass sich der Aspekt der Vorbehandlung erst auf das fortgeschrittene Melanom beziehe. Diese Einschätzung wird bei der vorliegenden Bewertung berücksichtigt; führt jedoch dazu, dass die vom Institut in A12-07 bezifferte GKV-Zielpopulation (aufgrund der Unsicherheit in der Datenlage) als Obergrenze anzusehen ist.

In der aktuellen Fachinformation von Oktober 2013 findet sich keine Unterscheidung hinsichtlich der Vorbehandlung. Hiernach ist Ipilimumab uneingeschränkt für die Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert [3]. Nach Rücksprache mit dem G-BA ist in der vorliegenden Bewertung nur die Gruppe an Patienten zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Die Angaben des pU zum therapeutischen Bedarf sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar und plausibel. Insbesondere die Zulassung für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus sei laut pU hervorzuheben.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Um in Abgrenzung zur ersten Bewertung ausschließlich Patienten zu berücksichtigen, die bislang keine Vortherapie erhalten haben (d. h. neu-diagnostiziert sind), beschränkt sich der pU bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2013 auf die Inzidenz. Hierbei geht der pU in mehreren Schritten vor (vgl. Tabelle 3-O auf Seite 44 in Modul 3 des Dossiers).

Zunächst errechnet der pU die prozentuale Verteilung der inzidenten Fälle für die einzelnen (Sub-)Stadien des malignen Melanoms anhand von Angaben des Tumorregisters München für die Jahre 1998 bis 2012. Hierbei addiert er diejenigen Fälle, die nur allgemein dem Stadium III zugeordnet werden konnten, auf die Fälle, die Stadien IIIA bis IIIC aufweisen (gewichtet nach ihren Anteilen). Danach multipliziert der pU die so ermittelten prozentualen Verteilungen für die Stadien IIIA bis IIIC und IV mit der bundesweiten Inzidenz für erwachsene Patienten auf Basis der altersspezifischen Fallzahlen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2010.

Um die Population anschließend auf Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zu beschränken, definiert der pU „fortgeschritten“ als „nicht R0-resezierbare Patienten in Stadium III und IV“. Daher weist der pU für jedes (Sub-)Stadium den Anteil der nicht resezierbaren Fälle anhand der Daten einer Krebsregisterdatenbank des US-amerikanischen *National Cancer Institute* (SEER) aus, welche zuvor von der Roche Pharma AG für das Dossier von Vemurafenib vom 17.02.2012 [30] ermittelt wurden.

Zuletzt berechnet der pU den Anteil der gesetzlich versicherten Patienten für das Jahr 2013.

Bewertung des Instituts

Laut Anwendungsgebiet der aktuellen Fachinformation ist Ipilimumab indiziert für die Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen. Nach Rücksprache mit dem G-BA ist in der vorliegenden Bewertung nur die Gruppe an Patienten zu betrachten, die zuvor keine Therapie erhalten haben und dadurch neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen sind. Laut PEI sind nur diejenigen Patienten als unvorbehandelt anzusehen, die zuvor keine Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Aufgrund dieser im Vergleich zur ersten Bewertung geänderten Einschätzung ergeben sich die unten angeführten Konsequenzen für die Berechnung der Zielpopulation.

Der vom pU angegebene Anteil an GKV-Patienten in der Zielpopulation (86,8 %) ist in der Größenordnung plausibel. Für die Verteilung der Patienten auf die Stadien I bis IV können statt der Daten des Tumorregisters München alternativ die Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. [31] herangezogen werden, welche 26 klinische Krebsregister in 8 Bundesländern umfasst. Gemäß Einschätzung des PEI zur Vorbehandlung von Patienten

müsste die Anzahl noch um diejenigen Patienten ergänzt werden, die sich bei Erstdiagnose im Stadium I oder II befanden und in ein fortgeschrittenes Stadium übertreten. Näherungsweise ließe sich die Anzahl Rezidivpatienten analog zum Dossier von Dabrafenib vom 19.09.2013 [32] errechnen, was jedoch mutmaßlich zu einer Überschätzung und im Vergleich zur ersten Bewertung von Ipilimumab vom 27.04.2012 einer Doppelzählung an Patienten führen würde. Zuletzt müsste dieser Teil der Zielpopulation um diejenigen Patienten verringert werden, die im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms zunächst mit anderen als systemischen anti-neoplastischen Therapien behandelt wurden (nach Einschätzung des pU in Abschnitt 3.3.6 des Dossiers sei eine anti-neoplastische Therapie für maximal 90 % der Patienten der Zielpopulation indiziert).

Der pU errechnete eine Zielpopulation von 504 neu-diagnostizierten Patienten für das Jahr 2013. Als Obergrenze ist unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte ein um bis zu das dreifache höherer Wert durchaus wahrscheinlich (d. h. zwischen circa 500 bis 1500 Patienten, die als unvorbehandelt anzusehen sind; sowie circa 2000 bis 3000 Patienten, die als vorbehandelt anzusehen sind).

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU extrapoliert die Prävalenz und Inzidenz linear bis ins Jahr 2018. Aufgrund der Erkrankung selbst, krankheitsbegünstigenden Faktoren und veränderten Maßnahmen zur Früherkennung bleibt unsicher, wie sich die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft entwickelt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU schreibt, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit Ipilimumab einen erheblichen Zusatznutzen hätten. Die genaue Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ipilimumab und Dacarbazin sind nachvollziehbar und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,7].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ipilimumab und Dacarbazin entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen. Für Ipilimumab wurde mit 10 mg in parenteraler Gabe eine amtliche Defined Daily Dose (DDD) durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) festgelegt, die der pU als missverständlich ansieht, da Ipilimumab gemäß Fachinformation als Induktionsregime für maximal 4 Dosen vorgesehen ist [3].

Der Verbrauch von Dacarbazin richtet sich unter anderem nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 berechnet. Dieses Vorgehen ist plausibel. Bei der Dosierung von Dacarbazin verwendet der pU die Angabe aus der Zulassungsstudie von Ipilimumab, welche innerhalb des in der Fachinformation genannten Bereichs liegt [3].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ipilimumab und Dacarbazin sind nachvollziehbar und geben den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2013 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Gegenüber dem vom pU dargestellten Stand vom 4. Quartal 2013 ergeben sich zum 1. Quartal 2014 geringfügige Abweichungen im Cent-Bereich bei den EBM-Ziffern 01510, 02100, 02101, 12220, 13492 und 33042. Bei der korrekten Berücksichtigung der EBM-Ziffer 01510 für Ipilimumab besteht zudem ein Abrechnungsausschluss der Leistung 02101 in derselben Sitzung. Darüber hinaus ist für Dacarbazin, ein Zytostatikum, die Infusion mit der EBM-Ziffer 02101 statt 02100 zu berücksichtigen. Zudem zieht der pU für die parenterale Zubereitung die Hilfstaxe heran.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 91 788,08 € für Ipilimumab sowie mit 6330,27 € für Dacarbazin. Diese Werte sind in der Größenordnung plausibel, enthalten aber die zusätzlichen Angaben aus der Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einem Versorgungsanteil von 54 % der Patienten aus aufgrund klinischer Gründe gegen den Einsatz von Ipilimumab (schnelle Tumorprogression bzw. hohe Tumorlast, Autoimmunkrankheiten, eine ablehnende Patientenhaltung oder andere Therapiepräferenzen).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund der im Vergleich zur ersten Bewertung geänderten Einschätzung zur Definition der Vorbehandlung ergeben sich zwischen circa 500 bis 1500 Patienten, die als unvorbehandelt anzusehen sind; sowie circa 2000 bis 3000 Patienten, die als vorbehandelt anzusehen sind. Die Kostenberechnung weist Ungenauigkeiten bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, ist aber in der Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU führt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel vollständig auf und beschreibt nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Ipilimumab sowie anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum internationalen Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die seitens des pU gemachten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich aus der Fachinformation ergeben sind umfassend [3].

Die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind im Anhang II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hinterlegt [33]. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit dieser Quelle umfassend.

Die geforderten Angaben aus dem Risk-Management-Plan zitiert der pU vollständig [34].

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Das mit Zulassung von 31.10.2013 zugelassene Anwendungsgebiet von Ipilimumab lautet:

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert [3].

Dies stellt eine Erweiterung gegenüber dem ursprünglichen Anwendungsgebiet gemäß Zulassung von 13.07.2011 dar:

Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert [4].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das neue Anwendungsgebiet, das damit folgende Patientengruppe umfasst:

- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Ipilimumab	504 ^a	Aufgrund der im Vergleich zur ersten Bewertung geänderten Einschätzung zur Definition der Vorbehandlung ergeben sich zwischen circa 500 ^a bis 1500 ^b Patienten, die als unvorbehandelt anzusehen sind; sowie circa 2000 bis 3000 ^b Patienten, die als vorbehandelt anzusehen sind.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	91 788,08 ^a	Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel, enthält aber zusätzliche Angaben aus der Hilfstaxe.
Dacarbazin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	6330,27 ^a	Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel, enthält aber zusätzliche Angaben aus der Hilfstaxe.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

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

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

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

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

- *Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage/Antwort - Format verfasst, macht den Arzt mit der Wirkweise von*

Ipilimumab bekannt, listet die wichtigsten Nebenwirkungen auf und gibt Hinweise zur Nachbeobachtung des Patienten.

- *Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte: Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder Pflegepersonal mitgeteilt werden müssen. Die Karte bietet die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen und enthält einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.“*

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 12.12.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb. Yervoy 5mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 04.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70(1): 41-55.
6. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998; 17(19): 2265-2281.
7. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 28.09.2010 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. Hoboken: Wiley; 2002.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008; 26(4): 527-534.
11. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
12. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
13. Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008.

14. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci* 2010; 25(1): 1-21.
15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
16. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5 Suppl 1): S26-S37.
17. Le TT, Pitman KT. Prognostic factors in melanoma outcome and survival. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003; 11(1): 33-41.
18. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3782-3793.
19. Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; 117(8): 1697-1703.
20. European Medicines Agency. Yervoy: ipilimumab; joint rapporteurs extension of indication variation assessment report [unveröffentlicht]. 2013.
21. Keilholz U, Brossart P, Gerger A, Mackensen A, Peschel C, Schadendorf D et al. Melanom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 01.2013 [Zugriff: 11.02.2014]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>.
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Malignes Melanom: S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms"; Version 1.1; Langversion [online]. 02.2013 [Zugriff: 11.02.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0241_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.
23. Roche Pharma. Vemurafenib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positiven nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 02.09.2013 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-374/2013-09-02_Modul4A_Vemurafenib.pdf.
24. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4738-4745.

25. Middleton M, Hauschild A, Thomson D, Anderson R, Burdette-Radoux S, Gehlsen K et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1691-1697.
26. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178-2185.
27. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996; 5(6): 555-567.
28. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-07 [online]. 27.04.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 130). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
31. Klug SJ, Schoffer O, Antje N, Werner C. Hauttumoren: Update Epidemiologie malignes Melanom in Deutschland [online]. 2012 [Zugriff: 14.02.2014]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Melanom_Update_Epi_DKK2012.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-35 [online]. 23.12.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 203). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
33. European Medicines Agency. Yervoy: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 05.12.2013 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf.
34. European Medicines Agency. Yervoy: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002213/II/0008 [online]. 24.10.2013 [Zugriff: 10.02.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf.