

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 vorherbehandelte 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.