

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ab einem Alter von 12 Jahren und älter.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes und stimmt damit mit der Festlegung des G-BA überein. In seiner weiteren Beschreibung führt der pU aus, dass seiner Auffassung nach alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel auch zur Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten zum Einsatz und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasse gemäß pU die nachfolgend genannten Arzneimittel(kombinationen): Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib, Vemurafenib sowie Nivolumab + Ipilimumab, Cobimetinib + Vemurafenib und Trametinib + Dabrafenib.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die jugendliche Zielpopulation liegen keine direkt vergleichenden Daten zu Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Ableitung des Zusatznutzens versucht der pU daher, die Ergebnisse einer Ipilimumab-Studie bei Erwachsenen (Studie CA184-169) auf die Zielpopulation der Jugendlichen zu übertragen. Für die Jugendlichen zieht er die einarmige Ipilimumab-Studie CA184-178 heran.

Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von 2 verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg KG). In die Studie wurden Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder

metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; 8 davon erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und 4 wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

- Für die Übertragung des Zusatznutzens auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern, aus denen sich ein Zusatznutzen von Ipilimumab für Erwachsene ergibt. Der pU interpretiert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahin gehend, dass sie alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel, wie beispielsweise Dabrafenib, Nivolumab oder Pembrolizumab, umfasst. Der pU legt jedoch keine Daten für Ipilimumab im Vergleich zu diesen Wirkstoffen bei Erwachsenen vor, sondern zieht zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich 2 verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Auf Basis der Studie CA184-169 lässt sich wegen der fehlenden vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen von Ipilimumab für erwachsene Patientinnen und Patienten ableiten. Eine nachfolgende Übertragung der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher auch nicht möglich.
- Aus Sicht des pU liegt mit der Studie CA184-169 bereits 1 adäquate Erwachsenenstudie für die Übertragung von Studienergebnissen vor, weswegen er nicht nach weiteren, potenziell relevanten Studien mit Erwachsenen sucht. Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für eine Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche ist eine vollständige Aufbereitung vorhandener Evidenz notwendig. Die Beschränkung auf 1 Erwachsenenstudie ist insbesondere nicht nachvollziehbar, da auch die EMA im Zulassungsverfahren weitere Studien zur Übertragung von Ergebnissen herangezogen hat. Da der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auch dahin gehend interpretiert, dass alle für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassenen und empfohlenen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, wäre auch eine Suche nach entsprechenden direkt vergleichenden Erwachsenenstudien folgerichtig gewesen. Entsprechende Studien sind auch aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt. Exemplarisch seien hier die Studie KEYNOTE 006 zum Vergleich von Pembrolizumab 10 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG (siehe Dossierbewertung A15-33) oder die Studie CA209-067 zum Vergleich

von Nivolumab 3 mg/kg KG versus Ipilimumab 3 mg/kg KG genannt (siehe Dossierbewertungen A15-27 sowie das dazugehörige Addendum A15-50). Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU diese (und gegebenenfalls weitere) Erwachsenenstudien, die einen direkten Vergleich zwischen Ipilimumab und den von ihm definierten Vergleichstherapien bei Erwachsenen untersuchen, für eine Übertragung von Studienergebnissen nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist die Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Jugendliche des pU zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vom pU vorgelegte Erwachsenenstudie CA184-169 liefert keine Ergebnisse zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise der vom pU darunter verstandenen Therapieoptionen. Zudem berücksichtigt der pU für die Übertragung von Studienergebnissen weitere Erwachsenenstudien nicht, die Ipilimumab mit der nach seiner Auffassung geeigneten Vergleichstherapie (zum Beispiel Pembrolizumab) vergleichen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab.

Tabelle 2: Ipilimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche (im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.