



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Ipilimumab**

Vom 2. August 2012

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Verfahrensablauf .....	9
4.	Beschluss .....	11
5.	Anhang .....	18
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	18
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung .....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ...	<b>30</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	35
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	35
5.2	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie .....	58
5.3	Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie .....	63
5.4	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	75
5.5	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	78
5.6	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	82

5.7	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	90
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	94
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>100</b>
1.	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>100</b>
2.	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>119</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den Gemeinsamen Bundesausschuss elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Zum Wirkstoff Ipilimumab wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 31. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC) im Sinne der Therapie „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“.

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Ipilimumab angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Für die Behandlung von Patienten mit malignen Melanomen sind die Wirkstoffe Lomustin (in Kombinationstherapie) und Dacarbazin zugelassen.
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für das resezierbare metastasierte Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation werden diejenigen Patienten betrachtet, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.
3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang eine Bewertung des G-BA vor. Mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 hat der G-BA über die Nicht-Verordnungsfähigkeit von

Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use entschieden (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Über den patientenrelevanten positiven Nutzen einer Therapie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom liegt bislang folglich keine Bewertung des G-BA vor.

4. Für die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin ist die Studienlage zum Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, nicht hinreichend. Hinsichtlich der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgt.

5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie MDX010-20 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab für die Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best-Supportive-Care" handelt es sich beim Endpunkt "Gesamtüberleben" um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Bei den hinsichtlich der Lebensqualität betrachteten Einzelkriterien (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom „Obstipation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Ipilimumab / BSC-Gruppe. Da kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientenpopulationen gezeigt werden konnte, lässt sich aus diesem Ergebnis kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ableiten. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %. Weiterhin wurden ebenfalls zur 24-Wochen Visite Lebensqualitätsdaten erhoben, diese waren jedoch aufgrund der zu geringen Rücklaufquote nicht verwertbar. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen ist für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.

Zur Morbidität wurden keine patientenrelevanten Daten als separate Endpunkte erhoben. Ein Zusatznutzen ist für Endpunkte zur Morbidität nicht belegt. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier unter dem Gesichtspunkt Morbidität vorgelegten Daten dem Aspekt der Nebenwirkungen zuzuordnen sind, wurden sie in diesem Zusammenhang bewertet.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit Best-Supportive-Care im Vergleich zu Best-Supportive-Care allein ist am Maßstab der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegender unerwünschter

Ereignisse nicht belegt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Im Hinblick auf die Dimension immunvermittelte Nebenwirkungen ergeben sich jedoch Hinweise auf einen größeren Schaden für Ipilimumab durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, schwere sowie schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Für alle 4 Endpunkte liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Weiterhin sind dem Arzneimittel zusätzliche Kommunikationsmaterialien beigelegt, die Arzt und Patient unter anderem explizit auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam machen sollen.

Die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wird nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung geboten ist. Für das Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen sind in der Fachinformation von Ipilimumab spezifische Richtlinien festgelegt, wodurch ein Großteil dieser Nebenwirkungen erfolgreich behandelt werden kann.<sup>1</sup> Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb wäre eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Überlebensdauer werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

#### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ipilimumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere

---

<sup>1</sup> EPAR Ipilimumab 2012; 2.6.2. conclusions on the clinical safety

Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Ipilimumab einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zu Grunde liegende Studie ist mit potentiellen Unsicherheiten belegt. Das Studiendesign ist auf den aktiven Vergleich von Ipilimumab mit dem spezifischen gp100-Peptidvakzin angelegt. Der Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab bleibt aufgrund eines Fehlens einer reinen Placebo / BSC-Gruppe bezüglich der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zu den Nebenwirkungen unklar. Möglich wäre aufgrund von Nebenwirkungen im Best-Supportive-Care - Arm, die ursächlich gp100 zuzuschreiben sind, eine zu niedrige Einschätzung der Nebenwirkungen von Ipilimumab. Folglich ist die Differenz in den Ereignisraten der Nebenwirkungen zwischen dem Ipilimumab-Arm und in dem Best-Supportive-Care - Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders deutlich wird dies im Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate“, bei dem allein im Best-Supportive-Care – Arm bei 31,8 % der Patienten therapieinduzierte immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten. Diese hohe Rate an therapieinduzierten immunvermittelten Nebenwirkungen im Kontrollarm könnte darauf hinweisen, dass in der klinischen Studie die Gruppenunterschiede zwischen dem Ipilimumab-Arm und dem Best-Supportive-Care - Arm hinsichtlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zugunsten von Ipilimumab verzerrt wurden. Zudem sind Ausmaß und Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zur Morbidität, aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanter Morbidität, nur eingeschränkt abschätzbar und bewertbar. Dem G-BA erscheint es geboten, dass Daten zu patientenrelevanten tumorbedingten Symptomen erhoben werden. Dies sind beispielsweise Daten zu Schmerzen, Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit, Fatigue und weiteren Symptomen. Wünschenswert sind ebenso deutlichere Aussagen zur Lebensqualität, da Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten neben einer Überlebensverlängerung von herausragender Bedeutung sind.

Weiterhin wurden ausschließlich Patienten mit dem Genotyp HLA-A\*0201 (HLA-A\*0201-positive Patienten) in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Die Zulassung von Ipilimumab macht keine Einschränkung hinsichtlich des Genotyps. Auch wenn keine Hinweise auf einen Einfluss des HLA-Status auf die Effekte von Ipilimumab vorliegen, so können die potentiellen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf HLA-A\*0201-negative Patienten im Rahmen neuer Untersuchungen ausgeräumt werden.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung, auch vor dem Hintergrund neu entwickelter Therapien in dem Anwendungsgebiet, ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 5 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ipilimumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ipilimumab aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Neben den in der Fachinformation zu beachtenden Angaben sei insbesondere darauf verwiesen, dass das Anwendungsgebiet von Ipilimumab Patientengruppen umfasst, die nicht von der Zulassungsstudie abgedeckt sind und demnach keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab vorliegen. Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0 reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Retherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüberhinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ipilimumab. Gemäß dem EPAR zu Ipilimumab (CHMP EMA/CHMP/557664/2011 Additional Risk Minimization Activities) sind die zusätzlichen zu jeder Arzneimittelpackung bereitgestellten Informationsmaterialien zu berücksichtigen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 01. Juni 2012.)

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.3.3 sind die in der Versordnungsroutine zu diesem Zweck eingesetzten Substanzklassen aufgelistet. Diese umfassen Ulkustherapeutika, Psycholeptika, Analgetika, Antianämika, Antibiotika, Antidiarrhoika, Antiemetika, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Corticosteroide (systemisch), Laxanzien, Osteoporosemittel. Jedoch unterscheiden sich die eingesetzten Therapeutika zwischen den Vergleichsarmen nicht regelhaft, weshalb die detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

### Behandlungsdauer:

Die Angabe zur Behandlungsdauer basiert auf den Angaben der Fachinformation.

### Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige

GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Die entsprechenden Positionen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs wurden bei der Berechnung berücksichtigt (EBM 32069, EBM 32070, EBM 32071, EBM 32068, EBM 32058, EBM 32435, EBM 32321, EBM 32320, EBM 32101). Die Angaben wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 entnommen.

In der Fachinformation zu Ipilimumab sind Regelungen zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen verankert. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier diese Kosten als zusätzliche notwendige GKV-Leistungen aufgelistet. Da die Behandlung von Nebenwirkungen nicht regelhaft in jedem Fall mit der Anwendung des Arzneimittels auftreten, werden diese Kosten im Beschluss nicht berücksichtigt.

### **3. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb hat mit Schreiben vom 7. März 2011 eingegangen am 9. März 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. April 2011 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. März 2011 4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Juni 2012 3. Juli 2012 17. Juli 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

#### 4. Beschluss

##### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab**

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ipilimumab wie folgt ergänzt:

## **Ipilimumab**

Beschluss vom: 2. August 2012

In Kraft getreten am: 2. August 2012

BAnz AT 29.08.2021 B6, BAnz AT 31.08.2012 B4

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>1</sup> Ipilimumab/BSC vs. Placebo/BSC	Ereignisanteil, (Absolute Differenz (AD) <sup>2</sup> , Absolute Risikoreduktion (ARR))	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	HR: 0,68 [0,55; 0,85]	Median 9,95 vs. 6,44 Monate AD = 3,51 Monate	< 0,001
<b>Morbidität</b>			
Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht.			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach 12 Wochen)			
EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede <sup>3</sup>		
<b>Nebenwirkungen<sup>4</sup></b>			
UEs - Gesamtrate	RR 1,01 [0,98; 1,05]	98,2 % vs. 97,0 %	0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	RR 1,00 [0,83; 1,20]	52,3 % vs. 52,3 %	1,00
Schwerwiegende UEs	RR 1,05 [0,83; 1,33]	41,5 % vs. 39,4 %	0,678
Abbruch wegen UE	RR 2,29 [1,09; 6,59]	10,2 % vs. 3,8 % ARR = - 6,2	0,022
Immunvermittelte UEs, Anteil von Gesamtrate UEs			
Immunvermittelte UEs Gesamtrate	RR: 1,85 [1,43; 2,40]	58,9 % vs. 31,8 % ARR = - 27,1 %	< 0,001
Immunvermittelte CTCAE-Grad ≥ 3	RR: 4,20 [1,56; 11,31]	12,7 % vs. 3,0 % ARR = - 9,7 %	0,004
Immunvermittelte schwerwiegende UEs	Peto-OR <sup>5</sup> : 3,57 [1,85; 6,89]	11,5 % vs. 0,8 % ARR = - 10,7 %	< 0,001
Abbruch wegen immunvermittelten UE	Peto-OR: 3,12 [1,33; 7,32]	6,5 % vs. 0,8 % ARR = - 5,7 %	0,014

Verwendete Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, AD = Absolute Differenz, BSC = Best-Supportive-Care, gp100 = Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), CTCAE = National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus, EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

<sup>1</sup> Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 werden die Arme als IPI/BSC bzw. als Placebo/BSC angesehen.

<sup>2</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Werte zu Ungunsten von Ipilimumab

<sup>3</sup> Nur ein von fünfzehn Subskalen statistisch signifikant (Obstipation zu Ungunsten von Ipilimumab, p = 0,043). Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials sind die Daten zur Lebensqualität in Bezug auf die Nutzenbewertung nur eingeschränkt bewertbar. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12- Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %.

<sup>4</sup> Gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC

<sup>5</sup> Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von ≤ 1 % die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 3 100 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Retherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüberhinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da sie jedoch in der Studie MDX010-20 nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patientinnen und Patienten vor.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.07.2012):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)

Zudem sind die zu jeder Packung zusätzlich bereitgestellten Kommunikationsmaterialien entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung zu beachten. Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Yervoy® sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR (European Public Assessment Report).

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage - Antwort - Format verfasst und macht den Arzt mit der Wirkweise von Yervoy® 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. Weiterhin ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab (Yervoy®) <sup>1</sup>	1 x alle 3 Wochen	4	1 Tag	4
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365

<sup>1</sup>Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab (Yervoy®) <sup>1</sup>	50 mg, 200 mg je Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	1000 mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

<sup>1</sup>für die Behandlung optimale Packungsgrößenkombination, Dosierung laut Fachinformation 3 mg/kg, Angaben zum Verbrauch beziehen sich auf das laut Statistischem Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener von 75,6 kg, pro Infusion = 226,8 mg; rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

**Kosten:**

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1,2</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab (Yervoy®)	5266,06 € - 20893,73 €	4584,01 € - 18171,68 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 680,00 € <sup>2</sup> , 2720,00 € <sup>2</sup> )
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

<sup>1</sup>Rabatt nach § 130 SGB V<sup>2</sup>Rabatt nach § 130a SGB V  
Stand Lauer-Steuer 1. Juni 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab (Yervoy®)	Bestimmung der Leberwerte <sup>1</sup>	4,65 €	18,60 €
	Bestimmung der Schilddrüsenwerte <sup>2</sup>	10,40 €	41,60 €
BSC	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	keine		

<sup>1</sup>Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase (Gesamt-), Bilirubin, Albumin<sup>2</sup>Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung von freiem Trijodthyronin, freiem Thyroxin, Thyreoidea-stimulierendem Hormon

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab (Yervoy®)	91 022,76 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	60,20 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. August 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **5. Anhang**

### **5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ipilimumab**

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ipilimumab wie folgt ergänzt:

**Ipilimumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>1</sup> Ipilimumab/BSC vs. Placebo/BSC	Ereignisanteil, (Absolute Differenz (AD) <sup>2</sup> , Absolute Risikoreduktion (ARR))	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	HR: 0,68 [0,55; 0,85]	Median 9,95 vs. 6,44 Monate AD = 3,51 Monate	< 0,001

**Morbidität**

Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach 12 Wochen)**

EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede <sup>3</sup>
---------------	---

**Nebenwirkungen<sup>4</sup>**

UEs-Gesamtrate	RR 1,01 [0,98; 1,05]	98,2 % vs. 97,0 %	0,402
CTCAE-Grad ≥ 3	RR 1,00 [0,83; 1,20]	52,3 % vs. 52,3 %	1,00
Schwerwiegende UEs	RR 1,05 [0,83; 1,33]	41,5 % vs. 39,4 %	0,678
Abbruch wegen UE	RR 2,29 [1,09; 6,59]	10,2 % vs. 3,8 % ARR = -6,2	0,022

**Immunvermittelte UEs, Anteil von Gesamtrate UEs**

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>1</sup> Ipilimumab/BSC vs. Placebo/BSC	Ereignisanteil, (Absolute Differenz (AD)) <sup>2</sup> , Absolute Risikoreduktion (ARR))	p-Wert
Immunvermittelte UEs-Gesamtrate	RR: 1,85 [1,43; 2,40]	58,9 % vs. 31,8 % ARR = -27,1 %	< 0,001
Immunvermittelte CTCAE-Grad $\geq$ 3	RR: 4,20 [1,56; 11,31]	12,7 % vs. 3,0 % ARR = -9,7 %	0,004
Immunvermittelte schwerwiegende UEs	Peto-OR <sup>3</sup> : 3,57 [1,85; 6,89]	11,5 % vs. 0,8 % ARR = -10,7 %	< 0,001
Abbruch wegen immunvermittelten UE	Peto-OR: 3,12 [1,33; 7,32]	6,5 % vs. 0,8 % ARR = -5,7 %	0,014

<sup>1</sup> Aufgrund fehlender Wirkung von gp100 werden die Arme als IPI/BSC bzw. als Placebo/BSC angesehen.

<sup>2</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Werte zuungunsten von Ipilimumab

<sup>3</sup> Nur einer von fünfzehn Subskalen statistisch signifikant (Obstipation zuungunsten von Ipilimumab, p = 0,043). Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials sind die Daten zur Lebensqualität in Bezug auf die Nutzenbewertung nur eingeschränkt bewertbar. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %.

<sup>4</sup> Gepoolte Daten der Arme IPI + gp100 + BSC und IPI + Plc + BSC

<sup>5</sup> Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher werden bei Ereignisraten von  $\leq$  1 % die relativen Risiken in der oben genannten Methodik der Nutzenbewertung durch die geschätzten Peto Odds Ratio (zusammen mit ihren Konfidenzintervallen) ersetzt.

Verwendete Abkürzungen:

HR = Hazard Ratio, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, AD = Absolute Differenz, BSC = Best-Supportive-Care, gp100 = Glykoprotein 100 (Tumorvakzin), CTCAE = National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE = unerwünschtes Ereignis, vs. = versus, EORTC QLQ = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 3 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Patientengruppe mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0 reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Rethherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüber hinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da sie jedoch in der Studie MDX010-20 nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patientinnen und Patienten vor.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu YERVOY<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.07.2012): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)

Zudem sind die zu jeder Packung zusätzlich bereitgestellten Kommunikationsmaterialien entsprechend den Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung zu beachten. Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von YERVOY<sup>®</sup> sind hinterlegt im öffentlich zugänglichen Anhang IV des EPAR (European Public Assessment Report).

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen: Diese Broschüre ist im Frage-Antwort-Format verfasst und macht den Arzt mit der Wirkweise von YERVOY<sup>®</sup> 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. Weiterhin ist auf der Karte eine Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit Ipilimumab behandelt wird.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> ) <sup>1</sup>	1 x alle 3 Wochen	4	1 Tag	4
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	kontinuierlich	365

<sup>1</sup> Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Durchschnittsverbrauch/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ipilimumab (YERVOY®) <sup>1</sup>	50 mg, 200 mg je Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	1 000 mg
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

BSC patientenindividuell unterschiedlich

<sup>1</sup> Für die Behandlung optimale Packungsgrößenkombination, Dosierung laut Fachinformation 3 mg/kg, Angaben zum Verbrauch beziehen sich auf das laut Statistischem Bundesamt durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener von 75,6 kg, pro Infusion = 226,8 mg; rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1,2</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ipilimumab (YERVOY®)	5 266,06 € – 20 893,73 €	4 584,01 € – 18 171,68 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 680,00 € <sup>2</sup> , 2 720,00 € <sup>2</sup> )
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer 1. Juni 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Behandlung	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ipilimumab (YERVOY®)	Bestimmung der Leberwerte <sup>1</sup>	4,65 €	18,60 €
	Bestimmung der Schilddrüsenwerte <sup>2</sup>	10,40 €	41,60 €
BSC	keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
BSC	keine		

<sup>1</sup> Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase (Gesamt-), Bilirubin, Albumin

<sup>2</sup> Berücksichtigt wurde gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Bestimmung von freiem Trijodthyronin, freiem Thyroxin, Thyreoidea-stimulierendem Hormon

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Ipilimumab (YERVOY®)	91 022,76 €
Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	60,20 €



---

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient/Jahr
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

---

### II.

#### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. August 2017 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Berichtigung  
der Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung  
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ipilimumab**

Die oben genannte Bekanntmachung vom 2. August 2012 (BAnz AT 29.08.2012 B6) wird berichtigt.

In Teil I lautet das in der Anlage XII in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ipilimumab zu ergänzende Arzneimittel unter dem Abschnitt „Zugelassenes Anwendungsgebiet:“ richtig wie folgt:

„YERVOY<sup>®</sup>“

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ipilimumab gemäß Fachinformation:

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine The-

rapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC) im Sinne der Therapie „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Für die Behandlung von Patienten mit malignen Melanomen sind die Wirkstoffe Lomustin (in Kombinationstherapie) und Dacarbazin zugelassen.
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für das resezierbare metastasierte Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation werden diejenigen Patienten betrachtet, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.
3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang eine Bewertung des G-BA vor. Mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 hat der G-BA über die Nicht-Verordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use entschieden (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Über den patientenrelevanten positiven Nutzen einer Therapie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom liegt bislang folglich keine Bewertung des G-BA vor.
4. Für die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin ist die Studienlage zum Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, nicht hinreichend. Hinsichtlich der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgt.
5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

## **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC) im Sinne der Therapie „die eine best-

mögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie:**

Für Ipilimumab liegt im Anwendungsgebiet:

*„... zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben...“*

ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### **Begründung**

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie MDX010-20 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab für die Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best-Supportive-Care" handelt es sich beim Endpunkt "Gesamtüberleben" um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Bei den hinsichtlich der Lebensqualität betrachteten Einzelkriterien (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom „Obstipation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Ipilimumab / BSC-Gruppe. Da kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientenpopulationen gezeigt werden konnte, lässt sich aus diesem Ergebnis kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ableiten. Die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %. Weiterhin wurden ebenfalls zur 24-Wochen Visite Lebensqualitätsdaten erhoben, diese waren jedoch aufgrund der zu geringen Rücklaufquote nicht verwertbar. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen ist für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.

Zur Morbidität wurden keine patientenrelevanten Daten als separate Endpunkte erhoben. Ein Zusatznutzen ist für Endpunkte zur Morbidität nicht belegt. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier unter dem Gesichtspunkt Morbidität vorgelegten Daten dem Aspekt der Nebenwirkungen zuzuordnen sind, wurden sie in diesem Zusammenhang bewertet.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit Best-Supportive-Care im Vergleich zu Best-Supportive-Care allein ist am Maßstab der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Im Hinblick auf die Dimension immunvermittelte Nebenwirkungen ergeben sich jedoch Hinweise auf einen größeren Schaden für Ipilimumab durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, schwere sowie schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Für alle 4 Endpunkte liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Weiterhin sind dem Arzneimittel zusätzliche Kommunikationsmaterialien beigelegt, die Arzt und Patient unter anderem explizit auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam machen sollen.

Die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wird nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung geboten ist. Für das Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen sind in der Fachinformation von Ipilimumab spezifische Richtlinien festgelegt, wodurch ein Großteil dieser Nebenwirkungen erfolgreich behandelt werden kann. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb wäre eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Überlebensdauer werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

#### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ipilimumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Ipilimumab einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zu Grunde liegende Studie ist mit potentiellen Unsicherheiten belegt. Das Studiendesign ist auf den aktiven Vergleich von Ipilimumab mit dem spezifischen gp100-Peptidvakzin angelegt. Der Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab bleibt aufgrund eines Fehlens einer reinen Placebo / BSC-Gruppe bezüglich der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zu den Nebenwirkungen unklar. Möglich wäre aufgrund von Nebenwirkungen im Best-Supportive-Care - Arm, die ursächlich gp100 zuzuschreiben sind, eine zu niedrige Einschätzung der Nebenwirkungen von Ipilimumab. Folglich ist die Differenz in den Ereignisraten der Nebenwirkungen zwischen dem Ipilimumab-Arm und in dem Best-Supportive-Care - Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders deutlich wird dies im Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate“, bei dem allein im Best-Supportive-Care – Arm bei 31,8 % der Patienten therapieinduzierte immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten. Diese hohe Rate an therapieinduzierten immunvermittelten Ne-

benwirkungen im Kontrollarm könnte darauf hinweisen, dass in der klinischen Studie die Gruppenunterschiede zwischen dem Ipilimumab-Arm und dem Best-Supportive-Care - Arm hinsichtlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zugunsten von Ipilimumab verzerrt wurden. Zudem sind Ausmaß und Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zur Morbidität, aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanter Morbidität, nur eingeschränkt abschätzbar und bewertbar. Dem G-BA erscheint es geboten, dass Daten zu patientenrelevanten tumorbedingten Symptomen erhoben werden. Dies sind beispielsweise Daten zu Schmerzen, Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit, Fatigue und weiteren Symptomen. Wünschenswert sind ebenso deutlichere Aussagen zur Lebensqualität, da Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten neben einer Überlebensverlängerung von herausragender Bedeutung sind.

Weiterhin wurden ausschließlich Patienten mit dem Genotyp HLA-A\*0201 (HLA-A\*0201-positive Patienten) in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Die Zulassung von Ipilimumab macht keine Einschränkung hinsichtlich des Genotyps. Auch wenn keine Hinweise auf einen Einfluss des HLA-Status auf die Effekte von Ipilimumab vorliegen, so können die potentiellen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf HLA-A\*0201-negative Patienten im Rahmen neuer Untersuchungen ausgeräumt werden.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung, auch vor dem Hintergrund neu entwickelter Therapien in dem Anwendungsgebiet, ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 5 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ipilimumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ipilimumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ipilimumab aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

## **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25.07.2012):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)

Neben den in der Fachinformation zu beachtenden Angaben sei insbesondere darauf verwiesen, dass das Anwendungsgebiet von Ipilimumab Patientengruppen umfasst, die nicht von der Zulassungsstudie abgedeckt sind und demnach keine Daten zur Beurteilung des

Zusatznutzens von Ipilimumab vorliegen. Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0 reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Retherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüberhinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ipilimumab. Gemäß dem EPAR zu Ipilimumab (CHMP EMA/CHMP/557664/2011 Additional Risk Minimization Activities) sind die zusätzlichen zu jeder Arzneimittelpackung bereitgestellten Informationsmaterialien zu berücksichtigen.

#### **2.2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 01. Juni 2012.)

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.3.3 sind die in der Versorgungsroutine zu diesem Zweck eingesetzten Substanzklassen aufgelistet. Diese umfassen Ulkustherapeutika, Psycholeptika, Analgetika, Antianämika, Antibiotika, Antidiarrhoika, Antiemetika, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Corticosteroide (systemisch), Laxanzien, Osteoporosemittel. Jedoch unterscheiden sich die eingesetzten Therapeutika zwischen den Vergleichsarmen nicht regelhaft, weshalb die detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

##### Behandlungsdauer:

Die Angabe zur Behandlungsdauer basiert auf den Angaben der Fachinformation.

##### Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Die entsprechenden Positionen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs wurden bei der Berechnung berücksichtigt (EBM 32069, EBM 32070, EBM 32071, EBM 32068, EBM 32058, EBM 32435, EBM 32321, EBM 32320, EBM 32101). Die Angaben wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 entnommen.

In der Fachinformation zu Ipilimumab sind Regelungen zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen verankert. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier diese Kosten als zusätzliche notwendige GKV-Leistungen aufgelistet. Da die Behandlung von Nebenwirkungen nicht regelhaft in jedem Fall mit der Anwendung des Arzneimittels auftreten, werden diese Kosten im Beschluss nicht berücksichtigt.

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ipilimumab
- **Handelsname:** Yervoy®
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2012

### Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

#### • Stellungnahmeverfahren

##### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Mündliche Anhörung:** 12.06.2012

##### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/>

22.05.2012

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ipilimumab - 2011-08-01-D-014*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(154,5 kB, Word\)](#)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2012** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ipilimumab - 2011-08-01-D-014*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.06.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.06.2012 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 12.06.2012 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ipilimumab

Stand: 06.06.2012

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.05.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	23.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	22.05.2012
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.05.2012
medac GmbH	23.05.2012
Roche Pharma AG	23.05.2012
Sanofi-Aventis Dtl. GmbH	23.05.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.05.2012

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Neugebauer Hr. Dr. Garcia Hr. Dr. Schwenke Fr. Slawik	29.05.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Hr. Dr. Wilken Fr. Lietz	25.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann	22.05.2012
medac GmbH	Hr. Dr. Erdmann Hr. Bahr	24.05.2012 01.06.2012
Roche Pharma AG	Hr. Prof. Dr. Ruof Hr. Dr. Mundel	23.05.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios	04.06.2012

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	<i>22. Mai 2012</i>
Stellungnahme zu	<i>Ipilimumab / Yervoy®</i>
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , i.S. von Behandlungsoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten
bzw.	beziehungsweise
CSR	klinischer Studienbericht ( <i>Clinical Study Report</i> )
CTCAE	geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
CTLA	zytotoxisches T-Zell-assoziiertes Antigen ( <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i> )
d.h.	das heißt
EBM	EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
et al.	und andere ( <i>et alia</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenfalls
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.d.R.	in der Regel
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irUE	immunvermitteltes ( <i>immune-related</i> ) unerwünschtes Ereignis
irTASUE	immunvermitteltes ( <i>immune-related</i> ) schwerwiegendes therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis
irTAUE	immunvermitteltes ( <i>immune-related</i> ) therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis
i.S.	im Sinne
ITT-Population	Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden ( <i>Intention To Treat</i> )
KI	Konfidenzintervall
PI	Placebo
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Fragebogen zur Lebensqualität ( <i>quality of life questionnaire</i> )
s.	siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
TASUE	schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse ( <i>drug-related serious adverse events</i> )
TAUE	therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse ( <i>drug-related adverse events</i> )
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse ( <i>treatment-emergent adverse event</i> )
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einordnung</b></p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 130 bewertet das von der Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA vorgelegte Nutzendossier Ipilimumab (Yervoy®). Ipilimumab ist in Deutschland indiziert „zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“. [1]</p> <p>Wir, als pharmazeutischer Unternehmer des immuntherapeutischen Wirkstoffes Ipilimumab, haben die Dossierbewertung des IQWiG positiv zur Kenntnis genommen, die die therapeutisch relevante Innovation von Ipilimumab (Yervoy®) und den patientenrelevanten Zusatznutzen bestätigt.</p> <p>Das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) ist ein Tumor des melanozytären Zellsystems, der mit einer frühzeitigen Tendenz zur Metastasierung und einer äußerst schlechten Prognose für die Patienten im fortgeschrittenen Stadium assoziiert ist. [2]</p> <p>Bis 2011 war eine therapeutische Beeinflussung hin zu einem längeren Gesamtüberleben für Patienten bei fortgeschrittenen Melanomen kaum möglich. Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat daher <i>Best Supportive Care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Der Wirkmechanismus von Ipilimumab bei der Tumorbekämpfung ist indirekt und erfolgt über die Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort: Ipilimumab blockiert das inhibitorische Regulationsmolekül CTLA-4, wodurch eine verstärkte T-Zell-Aktivierung und damit schließlich der Tumorzelltod erreicht werden kann (s. Modul 2.1.2 unseres Dossiers).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ipilimumab hat gezeigt, dass die Blockade eines inhibitorischen Regulativs der Immunantwort eine effektive Tumortherapie darstellen kann: In der Phase III-Zulassungsstudie war die Verbesserung des Gesamtüberlebens von Ipilimumab statistisch signifikant. Das IQWiG hat diese Verbesserung in Übereinstimmung mit unserem Nutzendossier als „erheblichen Zusatznutzen“ eingestuft.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme möchten wir insbesondere die unter Ipilimumab signifikant häufiger auftretenden, mit dem Wirkmechanismus assoziierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (irUE) einordnen. Ferner möchten wir auf vom IQWiG abweichend bewertete Aspekte des Nutzendossiers eingehen.</p> <p>Die Stellungnahme folgt chronologisch dem IQWiG-Bericht; Verweise auf den IQWiG-Bericht bzw. unser Dossier werden nicht in als neue Zitate im Anhang beigefügt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.6 Z.1ff	<p><b>Stellungnahme zu Ausmaß und Gewichtung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Für die gepoolten Ipilimumab-Studienarme stellt das IQWiG gegenüber dem BSC-Arm einen statistisch signifikant höheren Anteil immunvermittelter therapieassoziierter unerwünschter Ereignissen (irTAUE) fest und schlussfolgert:</p> <p><i>„Bei der Betrachtung der therapieassozierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (alle Ereignisse, schwere <math>\geq</math> CTCAE-Grad 3) und schwerwiegende Ereignisse) sowie der Studienabbrüche infolge therapieassoziierter immunvermittelter Ereignisse zeigte sich jeweils eine statistisch signifikant höhere Rate unter Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit ergibt sich für therapieassozierte immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Ipilimumab in Kombination mit best supportive care im Vergleich zu best supportive care allein.“</i></p>	
S.6 Z.19ff	<p>Das IQWiG schlägt auf Basis einer Aggregation der Ergebnisse auf Endpunktbasis eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen vor:</p> <p><i>„Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care von ‚erheblich‘ auf ‚beträchtlich‘ herabzustufen.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b> Ipilimumab führt auch für die gepoolten Studienarme im Vergleich zu BSC zu signifikant höheren Raten von irTAUE und immunvermittelten therapie-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (irTASUE).</p> <p>Allerdings können wir uns der vorgeschlagenen Reduktion des Zusatznutzens nicht anschließen. Wir sind der Überzeugung, dass sowohl die Besonderheiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wie auch die Behandelbarkeit auftretender irTAUE in der Ableitung des Ausmaßes des Schadens und der Gesamtaussage berücksichtigt werden sollten.</p> <p>irTAUE sind neuartige TAUE in der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms. Zusammenfassend lässt sich bzgl. des Auftretens und der Behandelbarkeit von irTAUE durch eine Therapie mit Ipilimumab sagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• irTAUE stellen bei Behandlung mit Ipilimumab erwartbare, beschriebene Nebenwirkungen dar, die auf den Wirkmechanismus zurückführbar sind (s.u.).</li> <li>• Für das Vorgehen beim Auftreten von irTAUE sind in der Fachinformation von YERVOY® spezifische Richtlinien festgelegt. [1]</li> <li>• Bei konsequenter Umsetzung der Richtlinien können die Neben-</li> </ul>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab für die Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V als beträchtlich ein.</p> <p>Dabei wurde der Zusatznutzen für den Endpunkt "Gesamtüberleben" als beträchtlich eingestuft, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, durch eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird. Dem Zusatznutzen steht ein Schaden von Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch immunvermittelte Nebenwirkungen gegenüber. Besonders deutlich wird dies im Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate“, bei dem im Ipilimumab – Arm bei 58,9 % der Patienten therapieinduzierte immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten.</p> <p>In der Gesamtheit wird jedoch die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung von beträchtlich auf gering geboten ist. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wirkungen meist effektiv behandelt werden und klingen in Abhängigkeit von der Organlokalisation in der Regel noch während des Induktionsregimes wieder ab. [1]</p> <p>Bzgl. des definierten Ausmaßes des Zusatznutzens bzw. Schadens sollte unseres Erachtens berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Vorteile von BSC hinsichtlich der (ir) TAUE sind zu erwarten, da <b>BSC</b> per Definition <b>nicht</b> auf den Tumor wirkt und somit keine Nebenwirkungen einer anti-neoplastischen Therapie auftreten können.</li> <li>• Für einen patientenrelevanten Vergleich der Verträglichkeit sollten daher Substanzen herangezogen werden, die im Anwendungsgebiet in der klinischen Routine alternativ zu Ipilimumab eingesetzt werden und das gleiche Therapieziel haben, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens.</li> </ul> <p>Im Dossier werden hierzu Nebenwirkungsprofile anderer im Therapiegebiet eingesetzter anti-neoplastischer Therapien dargestellt (s. Tabelle 4-44, S. 107, Modul 4.3.1.3.1.2).</p> <p>Wir würden daher begrüßen, wenn der G-BA in der finalen Beschlussfassung aus der signifikant höheren Rate von irTAUE gegenüber BSC nicht automatisch einen beträchtlichen bis erheblichen Schaden ableitet, sondern die Besonderheiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bzgl. der Aggregation von Zusatznutzen und Schaden in der Gesamtschau sollte unseres Erachtens berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gesamtaussage zum patientenrelevanten Zusatznutzen sollte - insbesondere in lebensbedrohlichen Indikationen - analog zur Zulassungs- und Therapieentscheidung nicht von einem möglichen Auftreten von TAUE, sondern vielmehr von deren Behandelbarkeit in der klinischen Routine geleitet werden.</li> <li>• Bei der Bewertung der irUE sollte ferner berücksichtigt werden, dass sich trotz ihres signifikant häufigeren Auftretens die Lebensqualität der Patienten nicht signifikant änderte (s. Modul 4.3.1.3.1.1).</li> <li>• Ferner sollte die Präferenz informierter Patienten berücksichtigt werden, das Risiko auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen (s. S. 106f, Modul 4.3.1.3.1.2).</li> </ul> <p>Wir würden daher begrüßen, wenn der G-BA in der finalen Beschlussfassung bzgl. der Gesamtaussage diese Aspekte berücksichtigt und die Einschätzung hinsichtlich des erheblichen Zusatznutzens nicht reduziert.</p> <p>Aufgrund der Komplexität des Wirkmechanismus möchten wir im Folgenden einige Ausführungen ergänzen:</p> <p>Ipilimumab blockiert gezielt das negative Immunregulativ CTLA-4 und führt</p>	<p>Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen wäre vor dem Hintergrund Ergebnisse zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen nicht gerechtfertigt, da sich in der Gesamtbetrachtung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ergibt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>so zur Verstärkung der T-Zell-Antwort. Bildlich gesprochen löst Ipilimumab eine natürliche Bremse und stärkt dadurch die körpereigene T-Zell-vermittelte Immunantwort (für Details, s. Modul 2.1.2).</p> <p>Dieses Therapieprinzip einer indirekt antitumoralen Wirkung bringt Besonderheiten mit sich, die für eine sichere Anwendung ebenso berücksichtigt werden müssen wie in der Beurteilung des klinischen Therapieerfolgs.</p> <p>Die Wirkweise von Ipilimumab – und damit die Kinetik des Ansprechens eines Tumors auf eine Immuntherapie ebenso wie das Auftreten von Nebenwirkungen – unterscheidet sich stark von herkömmlichen Therapieverfahren wie z. B. von Zytostatika.</p> <p>Während das klinische Ansprechen auf eine zytostatische Therapie oft schnell, aber häufig nicht von Dauer ist, kann das Ansprechen auf eine Immuntherapie langsamer, die Wirkung aber nachhaltiger sein.</p> <p>[3]</p> <p>Ipilimumab zeigte in der Zulassungsstudie MDX010-20 im Indikationsgebiet eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber gp100+PI+BSC. Aus Langzeitanalysen geht inzwischen hervor, dass Patienten mit Therapieansprechen in einem bisher nicht erreichten Maße profitieren – in einigen Fällen bereits über 6 Jahre. [4][5][6]</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Ipilimumab ist damit erwartungsgemäß ebenfalls anders als bei Chemotherapien. Da die Therapie in die Regulationsmechanismen der T-Zellvermittelten Immunantwort eingreift, können</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TAUE auftreten, die autoimmunvermittelten Entzündungssymptomen ähneln. [1][7] TAUE können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. [1] Typische TAUE treten bei den meisten Patienten in den ersten 12 Wochen der Therapie, also während des Induktionsregimes auf. [7][8]</p> <p>In der Fachinformation von YERVOY® sind detaillierte Behandlungsempfehlungen aufgeführt, die je nach Schweregrad eine Therapie mit Corticosteroiden bzw. anderen Immuntherapeutika oder Immunsuppressiva sowie eine gradabhängige Unterbrechung oder Beendigung der Ipilimumab-Therapie empfehlen. [1]</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Einordnung der irUE im Vergleich zu BSC bzw. anderen anti-neoplastischen Therapieansätzen sowie insbesondere die Berücksichtigung der klinischen Beherrschbarkeit und die patientenindividuelle Präferenz sollten vom G-BA im Beschluss zur Gesamtaussage des Zusatznutzens von Ipilimumab berücksichtigt werden.</p>	
S. 9 Z. 28ff	<p><b>Stellungnahme zur Analyse der gepoolten Studienarme</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Abweichend zum eingereichten Dossier zieht das IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens die gepoolten Daten beider Studienarme mit Ipilimumab heran.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der pU schließt in seine Bewertung ausschließlich den Vergleich der beiden Arme 2 und 3 ein, obwohl seine Einschätzung zum Einfluss von gp100 und zur Gabe von BSC mit der des Instituts übereinstimmt. Eine Begründung für dieses Vorgehen wird nicht genannt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Wir begrüßen und folgen der logischen Schlussfolgerung des IQWiG, dass die Daten beider Ipilimumab-Arme gepoolt werden können.</p> <p>Im eingereichten Dossier haben wir für den Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab nur die Ergebnisse der Vergleichsanalysen zwischen den Studienarmen IPI+PI+BSC und PI+gp100+BSC herangezogen.</p> <p>Für die Wirkungsabgrenzung zwischen gp100 und BSC haben wir die Ergebnisse der Vergleichsanalysen zwischen den Studienarmen I-PI+gp100+BSC und IPI+PI+BSC genutzt.</p> <p>Eine gepoolte Analyse der Ipilimumab-Arme der Studie wurde nicht dargestellt. Der Grund für diese Vorgehensweise war, dass das Ausmaß des Zusatznutzens konservativ dargestellt werden sollte. Daher wurde der Nachweis der Effekte von Ipilimumab auf den Monotherapie-Arm begrenzt, der eindeutig dem zugelassen Anwendungsgebiet entspricht (für gp100 wurde keine Zulassung beantragt). Der Monotherapiearm hat zudem den kleineren Stichprobenumfang im Vergleich zum Kombinationsarm mit Ipilimumab und gp100.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden stellen wir die Ergebnisse aus den gepoolten Studienarmen für den Endpunkt Mortalität dar.</p> <p>Auf die Darstellung der gepoolten Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität wird verzichtet, da die Resultate auf Grund des geringen Rücklaufs ein Verzerrungspotenzial aufweisen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Endpunkt Mortalität.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität wurden für bewertbar erachtet, da die Rücklaufquote der Fragebögen zur 12- Wochen Visite für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten bei ca. 80 % lag. Jedoch zeigten sich für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem Behandlungsarmen.</p>
S. 9 Z. 28ff	<p><b>Stellungnahme zum Endpunkt Mortalität: Ergebnisse der gepoolten Studienarme</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG bevorzugt für die Bewertung des Zusatznutzens die Auswertung der gepoolten Daten beider aktiven Ipilimumab-Arme (s. obenstehende Anmerkung).</p> <p>In Ermangelung patientenindividueller Daten konnte das IQWiG nur für die binären Endpunkte gepoolte Analysen über die gesamte Gruppe der mit Ipilimumab behandelten Patienten darstellen.</p> <p>Bei der Auswertung hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben entschied sich das IQWiG aufgrund des größeren Stichprobenumfangs und der daraus resultierenden höheren Ergebnissicherheit für die Darstellung des Kombinationsarms IPI+gp100+BSC.</p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Nachfolgend ergänzen wir die bewertete Analyse über beide Ipilimumab-</p>	<p>Aus den dargestellten Ergebnissen ergeben sich keine direkten Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da sich die medianen Überlebenszeiten nicht relevant ändern und der Einfluss des Poolens auf das HR in der Dossierbewertung bereits berücksichtigt wurde.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Studienarme im Vergleich zum BSC-Arm auf Basis der individuellen Patientendaten (s. Tabelle 1)</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Mortalitäts-Endpunkt medianes Gesamtüberleben (MDX010-20, ITT Population) für die gepoolten Ipilimumab-Studienarme gegenüber der Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="280 730 1153 1098"> <thead> <tr> <th></th> <th>IPI + BSC N=540</th> <th>BSC* N=136</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Medianes Gesamtüberleben (Monate)</b></td> </tr> <tr> <td>Anzahl Todesfälle</td> <td>406</td> <td>119</td> </tr> <tr> <td>Median (95% KI)</td> <td>9,95 (8,94; 11,40)</td> <td>6,44 (5,49; 8,71)</td> </tr> <tr> <td><b>Hazard ratio (95% KI)</b> IPI+BSC vs. BSC</td> <td colspan="2">0,673 (0.548; 0,827)</td> </tr> <tr> <td><b>Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert</b></td> <td colspan="2">0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>BSC: Best Supportive Care; BSC*: Studienarm Placebo+ gp100+BSC; IPI+BSC: gepoolte Ipilimumab-Studienarme; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe</p> <p>Das Cox-Model für das Hazard Ratio mit 95% KI und Log-Rank Test wurde stratifiziert nach M-Stadium (M0, M1a, M1b vs. M1c) und vorangegangene IL-2 Behandlung (Ja vs. Nein).</p> <p>Quelle: Daten entnommen aus [9].</p> <p>Für die gepoolten Studienarme mit Ipilimumab liegt die absolute Verlängerung des medianen Überlebens bei 3,51 Monaten.</p>		IPI + BSC N=540	BSC* N=136	<b>Medianes Gesamtüberleben (Monate)</b>			Anzahl Todesfälle	406	119	Median (95% KI)	9,95 (8,94; 11,40)	6,44 (5,49; 8,71)	<b>Hazard ratio (95% KI)</b> IPI+BSC vs. BSC	0,673 (0.548; 0,827)		<b>Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert</b>	0,0001		Siehe Ausführungen zum Endpunkt Mortalität.
	IPI + BSC N=540	BSC* N=136																		
<b>Medianes Gesamtüberleben (Monate)</b>																				
Anzahl Todesfälle	406	119																		
Median (95% KI)	9,95 (8,94; 11,40)	6,44 (5,49; 8,71)																		
<b>Hazard ratio (95% KI)</b> IPI+BSC vs. BSC	0,673 (0.548; 0,827)																			
<b>Stratifizierter Log-Rank-Test p-Wert</b>	0,0001																			

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie vom IQWiG richtig vermutet, liegt die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls in der Analyse der gepoolten Ipilimumab-Studienarme mit 0,827 gegenüber der Vergleichstherapie deutlich unterhalb 0,85, also der vom IQWiG definierten Grenze, die für die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens unterschritten werden muss.</p> <p>Damit ist der erhebliche Vorteil von Ipilimumab nicht nur für die einzelnen Ipilimumab-Studienarme, sondern auch in der gepoolten Analyse nach den Kriterien des IQWiG konsistent nachgewiesen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Analyse der gepoolten Studiendaten kann in der abschließenden Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Endpunkt Mortalität.</p>
<p>S.15f. Z. 26ff</p> <p>S.38 Z.27ff</p>	<p><b>Stellungnahme zum Endpunkt Morbidität infolge der Erkrankung (Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung)</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b> Vom IQWiG wird festgestellt: <i>„In der Darstellung des pU fehlt jedoch die durch die Erkrankung bedingte Morbidität (z. B. Symptome). Die erkrankungsbedingte Morbidität wird vom Institut als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.</i></p> <p>Das IQWiG diskutiert ferner: <i>“Angesichts des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung mit der Bildung von Fernmetastasen ist möglicherweise bei den in die relevante Studie eingeschlossenen Patienten eine Charakterisierung von spezifischen Symptomen erschwert. Es bleibt anhand des</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Dossiers des pU unklar, inwieweit eine Beschreibung der erkrankungsbedingten Morbidität in der Zielpopulation möglich gewesen wäre.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Erkrankungsbezogene Morbidität (z.B. Symptome) ist ein auch unserer Meinung nach ein patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Wir schließen uns der Frage des IQWiG an, ob die Beschreibung der (bzw. Änderung der) erkrankungsbedingten Morbidität bei Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen möglich ist. Ergebnisse erster unsystematischer Recherchen erlauben angesichts der nur ungenügenden Datenlage keine systematische Beschreibung bzw. ergeben keine validen Kriterien oder validierte Erhebungsinstrumente. Eine abschließende Bewertung bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.</p> <p>Wir bestätigen in diesem Zusammenhang, dass in der Zulassungsstudie MDX010-20 ergänzend zur Erhebung mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 keine weiteren indikationsspezifischen Morbiditätsdaten erhoben wurden. Für den EORTC QLQ-C30 liegt derzeit kein indikationsspezifisches Modul für das Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms vor. [10]</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	<p>Dem G-BA erscheint es geboten, dass Daten zu patientenrelevanten tumorbedingten Symptomen erhoben werden. Dies sind beispielsweise Daten zu Schmerzen, Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit, Fatigue und weiteren Symptomen. Aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanter Morbidität, sind Ausmaß und Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zur Morbidität nur eingeschränkt abschätzbar und bewertbar.</p> <p>Da diese vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier unter dem Gesichtspunkt Morbidität vorgelegten Daten dem Aspekt der Nebenwirkungen zuzuordnen sind, wurden sie in diesem Zusammenhang bewertet.</p>
S.39 Z.12ff.	<p><b>Stellungnahme zur Validität der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG diskutiert die Validität der Angaben zu therapieassoziierten UE (TAUE) und hinterfragt, wie viele der immunvermittelten UE (irUE) nicht therapieassoziiert waren.</p> <p><i>„Wegen der für die Behandlung mit Ipilimumab besonderen Relevanz immunvermittelter UEs werden diese zusätzlich betrachtet, obwohl der pU für die immunvermittelten UEs im Dossier und im Studienbericht ausschließlich Auswertungen zu therapieassoziierten UEs vorlegt. Die Klassifizierung eines UEs als therapieassoziiert beruht auf einer Einschätzung des Prüfarztes. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, wie viele immunvermittelte UEs von den Prüfarzten als nicht therapieassoziiert klassifiziert wurden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>In der Studie MDX010-20 wurden <b>alle</b> irUE automatisch als therapieassoziiert klassifiziert, so dass definitionsbedingt keine nicht-therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (TAUE) auftreten konnten.</p> <p>Somit können die als therapieassoziiert definierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (irTAUE) mit allen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gleichgesetzt werden. Eine subjektive Selektion und Berichtung von irTAUE hat somit nicht stattgefunden.</p> <p>Die Originaldefinition immunvermittelter unerwünschter Ereignisse im CSR lautet wie folgt [11]:</p> <p><i>“Immune-related Adverse Events An irAE was defined as an AE of unknown etiology associated with study drug exposure and consistent with an immune phenomenon that were reported by the Investigator to be pos-</i></p>	<p>Die Ausführungen haben keine direkten Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da alle als therapieassoziiert definierten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse im Beschluss dargestellt wurden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>sibly, probably, or definitely related to study drug or with unknown causality. Immune-related AEs were programmatically determined from a predefined list of MedDRA Version 12.0 high level group terms, high-level terms and preferred terms.”</i></p> <p>Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass in der Zulassungsstudie MDX010-20 ein Verzerrungspotenzial bezüglich der irTAUE vorliegen könnte: Wegen der bekannten irTAUE, für deren Behandlung auch im Rahmen der Studie spezifische Empfehlungen etabliert waren, kam es in der doppelblinden Studie möglicherweise zu einem Überreporting von Ereignissen, die immunvermittelt sein könnten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	<p>Der Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab bleibt aufgrund eines Fehlens einer reinen Placebo / BSC-Gruppe bezüglich der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zu den Nebenwirkungen unklar. Möglich wäre aufgrund von Nebenwirkungen im Best-Supportive-Care - Arm, die ursächlich gp100 zuzuschreiben sind, eine zu niedrige Einschätzung der Nebenwirkungen von Ipilimumab. Folglich ist die Differenz in den Ereignisraten der Nebenwirkungen zwischen dem Ipilimumab-Arm und in dem Best-Supportive-Care - Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders deutlich wird dies im Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate“, bei dem allein im Best-Supportive-Care – Arm bei 31,8 % der Patienten therapieinduzierte immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten. Diese hohe Rate an therapieinduzierten immunvermittelten Nebenwirkungen im Kontrollarm könnte darauf hinweisen, dass in der klinischen Studie die Gruppenunterschiede zwischen dem Ipilimumab-Arm und dem Best-Supportive-Care - Arm hinsichtlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zugunsten von Ipilimumab verzerrt wurden.</p>
S.41 Z.17ff	<p><b>Ergebnissicherheit nur einer pivotalen Studie</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG stuft die Ergebnissicherheit aufgrund des Vorliegens nur einer Studie auf einen „Hinweis“ herab:</p> <p><i>“Der pU leitet aus der hohen Aussagekraft der Studie und der Datenlage einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Ge-</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>samtüberleben ab. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Für die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Für die vorliegende Bewertung liegt lediglich 1 Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie MDX010-20 nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [10]). Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Das IQWiG bezieht sich in der oben zitierten Passage auf das eigene Methodenpapier. [12] In dem vom IQWiG genannten Abschnitt wird darauf verwiesen, dass besondere Anforderungen erfüllt sein müssen, wenn nur eine Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Bezüglich der besonderen Anforderungen bezieht sich das IQWiG auf die „Points to Consider“ der EMA. [13] Diese „Points to Consider“ werden auch von den europäischen Zulassungsbehörden als Grundlage ihrer Entscheidung zur Anerkennung nur einer pivotalen Studie herangezogen.</p> <p>Grundsätzlich sind ethische Vorbehalte gegen die Durchführung einer zweiten Studie abzuwägen. Wir sind ferner der Ansicht, dass allein mit der Zulassung von Ipilimumab von einer Erfüllung der besonderen Anforderungen ausgegangen werden kann. Da das IQWiG leider nicht ausführt, welche besonderen Anforderungen („Points to consider“) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von der Studie MDX010-20 nicht erfüllt seien, können wir zur Schlussfolgerung des IQWiG derzeit nicht detailliert</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie MDX010-20 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.</p> <p>Die Kriterien („Points to consider“) der European Medicines Agency (EMA) an eine pivotale Studie stellen Anforderungen für eine Zulassung des Arzneimittels dar und sind von der Kategorisierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V getrennt zu betrachten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellung nehmen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergänzung der Begründung seitens des IQWiG, welche Anforderungen für eine Anerkennung als pivotale Studie nicht erfüllt sind, wäre wünschenswert.</p> <p>In seiner Beschlussfassung bitten wir den G-BA um erneute Überprüfung der Ableitung der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ für einen Zusatznutzen.</p>	
S. 45f.	<p><b>Stellungnahme zur Quantifizierung der Zielpopulation</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG geht auf Seite 45f. u. a. auf die Ableitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ein und hinterfragt von uns verwendete Daten zur Berechnung der Zielpopulation.</p> <p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</b></p> <p>Die Unsicherheit der zugrundeliegenden, verfügbaren Daten war uns bewusst. Wir haben daher für die GKV-Patienten in der Zielpopulation sowohl einen Basisfall, als auch ein Minimum und Maximum ausgewiesen.</p> <p>Als Schätzer für die Prävalenz und Inzidenz wird als beste verfügbare Datenquelle die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichte Anzahl der gemeldeten Sterbefälle im Jahr 2010 von 2.711 ausgegangen (s. Modul 3.2.3). Zur Abschätzung der Prävalenz (fortgeschrittenes Melanom) wird die best verfügbare Evidenz zum Einjahresüberleben hinzugezogen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es sei darauf hingewiesen, dass die so geschätzte Prävalenz nur im ersten Jahr nach Markteinführung der Inzidenz entspricht, aus der sich die Zielpopulation ableitet, da Patienten bereits mit Ipilimumab behandelt wurden. Die Inzidenz im zweiten Jahr ist folglich ohne den Faktor der Ein-Jahresüberlebensrate abzuleiten.</p> <p>Unseres Erachtens leiten sich aus den Angaben der Fachinformation Gründe ab, die eine Einschränkung der Population (fortgeschrittenes Melanom) auf die Zielpopulation erforderlich machen, namentlich: Kontraindikation, allgemeiner Gesundheitszustand, individuelle Nutzenabwägungen bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen oder Aggressivität des Tumorprogresses [1]. Diese haben wir, da keine Evidenz gefunden werden wurde, mit zwei Expertenbefragungen abgeschätzt.</p> <p>Um die vom IQWiG abgeleitete Quantifizierung zu reproduzieren und ggf. Stellung zu nehmen, fehlen uns leider Quellen für die folgenden Aussagen:</p> <p><i>„Es lässt sich vermuten, dass die 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen – eine Definition, die auch andere Stadien einschließt – höher sein könnte.“</i> (Seite 45, Zeile 26ff.)</p> <p><i>„Ein um 50% höherer Wert von ca. 3.000 Patienten ist durchaus realistisch und kann als Untergrenze angesehen werden.“</i> (Seite 46, Zeile 20).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wir halten die im Dossier geschätzte Zielpopulation von 1.936 GKV-</p>	<p>Der G-BA hat seinem Beschluss die Daten der IQWiG-Nutzenbewertung zugrunde gelegt.</p> <p>Eine Einschränkung der Patientenzahlen aufgrund möglicher Kontraindikation wird bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da bei den Patientenzahlen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet abgestellt wird.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten, die mit Ipilimumab behandelt werden können, unter Berücksichtigung der dargestellten Unsicherheiten und der in der Fachinformation vorgegebenen Einschränkungen, weiterhin für eine belastbare Zahl für die Zielpopulation im ersten Jahr.	
S. 47 Z. 14f.	<p><b>Stellungnahme zur Kostenberechnung Best Supportive Care</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG führt in der Kostenberechnung von BSC (Modul 3.2.3) einige Inkonsistenzen an. Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu. Wir stimmen dem IQWiG auch zu, dass sich trotz der Unsicherheiten der Ergebnisse nur der Sockelbetrag in beiden Gruppen ändern würde und sehen aus diesem Grund – ebenso wie das IQWiG – keinen weiteren Handlungsbedarf.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Keine</p>	Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Ipilimumab wurden aufgrund patientenindividueller Unterschiede von Best-Supportive-Care und den damit verbunden Kostenspannen keine Angaben zu den Therapiekosten von BSC gemacht.
S. 47 Z. 28ff	<p><b>Stellungnahme zur Kostenberechnung für zusätzliche notwendige Leistungen</b></p> <p><b>Analyse des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass für Ipilimumab zusätzliche Kosten für die notwendigen Leistungen „praxisklinische Betreuung 2h“ und „Grundpauschale für Fachärzte für Labormedizin“ anfallen, die im Dossier nicht ausgewiesen wurden.</p>	Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb</b></p> <p>Wir stimmen dieser Analyse zu und korrigieren die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.</p> <p>Analog zur Berechnung im Dossier werden die EBM-Ziffern der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der aktuellen Fassung vom 01.01.2012 entnommen (<a href="http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm">www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm</a>), sowie ein Punktwert von 3,5 Cent angenommen.</p> <p>Die „praxisklinische Betreuung 2h“ (EBM-Ziffer: 01510, Punktzahl: 1420) wird mit 49,77 Euro veranschlagt, die „Grundpauschale für Fachärzte für Labormedizin“ (EBM-Ziffer: 12220, Punktzahl: 40) mit 1,40 Euro. Beide Leistungen fallen entsprechend Tabelle 3-24 von Modul 3 des Nutzendossiers zu Ipilimumab einmal pro Zyklus und 4 Mal pro Jahr an.</p> <p>Die korrigierten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen erhöhen sich damit von 190,17 Euro (Tab 3-27, Modul 3) auf 394,85 Euro pro Patient pro Jahr. (Rechenweg: 190,17 Euro + 4x49,77 Euro + 4x1,40 Euro = 394,85 Euro.)</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Die korrigierten Kosten können berücksichtigt werden.</p>	<p>der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.</p> <p>Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Die entsprechenden Positionen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs wurden bei der Berechnung berücksichtigt.</p> <p>Regelmäßige Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht in die Kostendarstellung im Beschluss über die Nutzenbewertung mit einbezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5mg/ml. Stand Juli 2011.
- [2] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27(36):6199-6206.
- [3] Hoos A, Eggermont MMA, Janetzki S. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. J Natl Cancer Inst 2010; 102(18):1388-1397.
- [4] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. The antitumor immunity of ipilimumab: (T-cell) memories to last a lifetime? Clin Cancer Res. 2012; 18:1821-1823.
- [5] Prieto PA, Yang JC, Sherry RM et al. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. Clin Cancer Res. 2012; 18:2039-47.
- [6] Hwu P. Treating cancer by targeting the immune system. N Engl J Med. 2010; 363:779-81.
- [7] Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. Cancer Immunol Immunother 2009; 58:1297-306.
- [8] Kaehler KC, Piel S, Livingstone E et al. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. Semin Oncol 2010; 37:485-98.
- [9] Bristol-Myers Squibb. Overall Survival Analyses Pooling Ipilimumab Arms. 2012.
- [10] EORTC. QLQ-C30 questionnaire. Online unter [http://groups.eortc.be/qol/questionnaires\\_qlqc30.htm](http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_qlqc30.htm) [letzter Zugriff: 22.05.2012].
- [11] Bristol-Myers Squibb. CSR MDX010-20: 64, A11-A4.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0, 23.09.2011. Online unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf) [letzter Zugriff: 22.05.2012].
- [13] European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31.05.2001. Online unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf) [letzter Zugriff: 22.05.2012].

## 5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie

Datum	<< 23. Mai 2012 >>
Stellungnahme zu	<< Ipilimumab/ Yervoy® >>
Stellungnahme von	<< <i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie</i> >>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, S. 22, S. 41	<p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens fest: „Für die Bewertung von Ipilimumab liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Studie nicht erfüllt. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht weitere Aspekte die Aussagesicherheit abschwächen.“</p> <p><b>Kommentar hierzu:</b></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG aus den vorgelegten Daten nur einen „Hinweis“ und keinen „Beleg“ ableitet. Das IQWiG selbst stellt in seinem Methodenpapier 4.0 dar, dass ein „Beleg für einen Zusatznutzen“ grundsätzlich nur erreicht werden kann, wenn mindestens zwei Studien mit gleichgerichtetem Effekt und mehrheitlich hoher Ergebnissicherheit vorliegen. Jedoch räumt das IQWiG ein, dass in Ausnahmefällen auch aus einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann und verweist auf ein Schriftstück der European Medicines Agency (EMA), die die besonderen Anforderungen an eine solche Studie regelt. (vgl. Methodenpapier 4.0, S. 38),</p>	<p>Siehe Ausführungen zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dort wird betont, dass im Rahmen der zentralen Zulassung eines Arzneimittels keine formale Anforderung für mehr als eine pivotale Phase III Studie im Studienprogramm besteht. Falls jedoch nur eine Phase III Studie als statistischer Beweis für Wirksamkeit vorhanden ist, wird die Einhaltung strenger Kriterien für diese Studie gefordert, z.B. interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und Datenkonsistenz. (vgl. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study)</p> <p>Mit Zulassungserteilung von Ipilimumab durch die europäische Zulassungsbehörde EMA wurde der Beweis für die Wirksamkeit von Ipilimumab durch die confirmatorische Phase III Studie MDX010-20 als erbracht angesehen und damit auch die Erfüllung dieser speziellen Anforderungen der EMA an diese Studie.</p> <p>Im Einzelnen wies die Phase III Studie MDX010-20 ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf, die klinische Relevanz der Endpunkte war für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse verschiedener Schweregrade gegeben, und das Verzerrungspotential der Endpunkte wurde mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als niedrig eingestuft. Die Studienqualität wurde mit einem Evidenzlevel von 1b als hoch eingeschätzt, die interne und externe Validität sowie die interne Konsistenz der Ergebnisse wurden vom IQWiG bestätigt. Somit wurden sämtlichen Anforderungen der EMA und auch des IQWiG Genüge getan.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zuordnung eines Hinweises statt eines Beleges auf Zusatznutzen durch das IQWiG erscheint daher aus rein formalen Gründen nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus ist die Durchführung mehrerer RCTs bedingt durch niedrige Prävalenzen bestimmter Erkrankungen als auch bedingt durch ethische Bedenken nicht vertretbar bzw. würde durch zuständige Zulassungsbehörden auch nicht genehmigt werden. Der Anteil der rekrutierten Studienpopulation der MDX010-20 Studie entspricht mit 676 eingeschlossenen Patienten einem Anteil von 22,0% bis 34,9% der jährlich für die Therapie in Frage kommenden Zielpopulation (bei angenommenen 3.037 Patienten nach IQWiG bzw. bei 1.936 Patienten nach Einschätzung des pU).</p> <p>Das vom IQWiG praktizierte Vorgehen führt im Ergebnis regelhaft zu einer Ungleichstellung seltener bzw. schwerwiegender Erkrankungen im Endstadium.</p>	

## Literaturverzeichnis:



IQWiG  
Methodenpapier 4.0



Points to  
consider.pdf

### 5.3 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	22. Mai. 2012
Stellungnahme zu	Ipilimumab
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignen Melanom hat sich seit Februar 2012 durch die Zulassung von Vemurafenib als molekular-gezielter Therapie grundlegend geändert. Diese Zulassung hat Einfluss auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ipilimumab und auf die Therapiesequenz der betroffenen Patienten.</li></ul>	<p>Bezüglich der Einwände zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe auch Argumentation Seite 66 in diesem Dokument): Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Zum Zeitpunkt des Verfahrens der Nutzenbewertung von Ipilimumab war Vemurafenib noch nicht zugelassen und galt nicht als eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende und in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet. Folglich konnte Vemurafenib bei der Dossiererstellung und bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt werden. Im Beschluss wurde unter dem Aspekt der Qualitätsgesicherten Anwendung erwähnt, dass bislang keine Daten zu mit Ipilimumab behandelten Patienten vorliegen, die mit Vemurafenib vorbehandelt wurden. Die Therapiesequenz bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignen Melanom ist eine separate Fragestellung und kann für den vorliegenden Fall der Nutzenbewertung für Ipilimumab nicht beantwortet werden.</p> <p>Die Fragestellung (siehe Seite 66 in diesem Dokument), ob Ipilimumab</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Erstlinien - Therapie in Kombination mit Dacarbacin gegenüber Darcabazin einen Überlebensvorteil zeigt, war in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht die zu untersuchende Fragestellung. Ipilimumab ist weder in Kombination mit Dacarbacin noch in der Erstlinien - Therapie zugelassen.</p> <p>Die Zulassung von Ipilimumab setzt eine bereits durch geführte Behandlung voraus, von daher scheidet DCIT als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. aus.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Zusammenfassung der Patienten von zwei unterschiedlichen Therapiearmen (Ipilimumab mono + Ipilimumab / gp100) ist inhaltlich fragwürdig.</li> </ul>	<p>Bezüglich der Einwände zur Zusammenfassung der Patienten von zwei unterschiedlichen Therapiearmen (siehe auch Argumentation Seite 67 in diesem Dokument): Zur Erhöhung der statistischen Präzision wurden die Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme gepoolt. Da durch die Gabe von gp100 keine die Grundaussage der Bewertung der Wirksamkeit infrage stellende Wirkung hervorgerufen wurde, hielt der G-BA es für vertretbar, die Ergebnisse der gepoolten Analyse der Nutzenbewertung zu Grunde zu legen.</p> <p>Der Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab bleibt aufgrund eines Fehlens einer reinen Placebo / BSC-Gruppe bezüglich der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zu den Nebenwirkungen unklar. Dies wird Gegenstand weiterer Studien bleiben. Aufgrund dessen hat der G-BA den Beschluss zur Nutzenbewertung zeitlich befristet.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Gewichtung von Wirkung (Verlängerung der Überlebenszeit) versus Nebenwirkung (Therapie-assoziierte Todesfälle, Toxizität Grad 3/4) fehlt eine wissenschaftlich begründete Methodik.</li> </ul>	<p>Bezüglich der Einwände zur Gewichtung von Wirkung versus Nebenwirkung (siehe auch Argumentation Seite 67 in diesem Dokument): Der G-BA hat den Zusatznutzen von Ipilimumab in der Gesamtbetrachtung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Ergebnisse zur Überlebensdauer unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als beträchtlich bewertet.</p> <p>Die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung geboten ist. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG zum Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor.</p>

## Begründungen

### 1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Ipilimumab als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom ist die vierte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Mit den dort angewandten Methoden werden sowohl der Einfluss von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben der Patienten als auch das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse jeweils als ‚erheblich‘ eingestuft. Insgesamt kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom, die bereits zuvor eine medikamentöse Tumortherapie erhalten haben, ‚beträchtlich‘ ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ist sehr Methoden-orientiert durchgeführt. Inhaltliche Kritikpunkte sind:

- Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom hat sich seit Februar 2012 durch die Zulassung von Vemurafenib als molekular-gezielter Therapie grundlegend geändert. Diese Zulassung hat Einfluss auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von Ipilimumab und auf die Therapiesequenz der betroffenen Patienten.
- Die Zusammenfassung der Patienten von zwei unterschiedlichen Therapiearmen (Ipilimumab mono + Ipilimumab / gp100) ist inhaltlich fragwürdig.
- Für die Gewichtung von Wirkung (Verlängerung der Überlebenszeit) versus Nebenwirkung (Therapie-assoziierte Todesfälle, Toxizität Grad 3/4) fehlt eine wissenschaftlich begründete Methodik.

### 2. Einleitung

Die Inzidenz des Malignen Melanoms hat sich in Deutschland seit den 1980er Jahren mehr als verdreifacht. Bei Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr ist das Maligne Melanom die häufigste, bei Männern dieser Altersgruppe die zweithäufigste Krebserkrankung. In der Krebsmortalität aller Altersgruppen steht das Maligne Melanom an 6. Stelle bei den Frauen und an 8. Stelle bei den Männern [1].

In der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom hatte es in den letzten Jahrzehnten keine großen Fortschritte gegeben. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 6-12 Monate. Die Ansprechraten auf Einzelsubstanzen der medikamentösen Tumortherapie liegen unter 20%, das progressionsfreie Überleben bei 2-3 Monaten. Kombinationstherapien steigern die Remissionsraten, nicht aber die progressionsfreie und die

Gesamtüberlebenszeit. Keine der untersuchten Substanzen hat jemals zuvor in randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt.

Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab (Yervoy®) und Vemurafenib (Zelboraf®) wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom zugelassen. Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den negativen T Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Ipilimumab (Yervoy®) ist zur Behandlung von Patienten mit Malignem Melanom, die bereits eine medikamentöse Tumortherapie erhalten haben, zugelassen. Ipilimumab wird intravenös appliziert.

### 3. Stand des Wissens

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom stehen verschiedene Wirkprinzipien und Substanzen zur Verfügung.

#### **Chemotherapie**

Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuellen, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten. Weitere Remissions-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch in der Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Malignen Melanoms zugelassen.

#### **Immuntherapie**

Das Maligne Melanom war – zusammen mit dem Nierenzellkarzinom - über lange Jahre der einzige solide Tumor, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Die adjuvante Therapie mit hochdosiertem Interferon (IFN) alpha oder mit pegyliertem IFN alpha führt bei Patienten mit Malignem Melanom in einem Hochrisiko-Stadium zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens. Die Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit sind uneinheitlich.

In der metastasierten Situation sind IFN alpha und Interleukin-2 (IL-2) wirksam. Die Remissionsraten der Einzelsubstanzen liegen bei etwa 5%, in Kombination dieser Zytokine bei bis zu 20%, in Kombination mit Chemotherapie bei über 40%. Die Chemoimmuntherapie ist mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und verlängert die Gesamtüberlebenszeit nicht. Eine Besonderheit der IL-2 Therapie liegt darin, dass die kleine Zahl von

Patienten mit einer kompletten Remission eine sehr lange Überlebenszeit hat. IL-2 und IFN alpha sind in Deutschland nicht für die Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms zugelassen. In den USA hat IL-2 eine Zulassung.

Ansätze mit höherer Spezifität sind die Infusion autologer Lymphozyten oder Formen der Vakzinierung mit Tumor-assoziierten Antigenen, z. B. gp100. Diese unterschiedlichen Ansätze führen zu einer Steigerung der autologen Immunantwort, auch zu Remissionen, bisher aber nicht zu allgemein anerkannten Therapiestrategien.

Ein neuer Ansatz der Immuntherapie ist der Einsatz monoklonaler Antikörper, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. In Phase III Studien getestet wurden die beiden Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Tremelimumab und Ipilimumab. Während ersterer in einer Studie mit geringerer Dosisintensität im Vergleich zu Dacarbazin nicht zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit führte, wurde für Ipilimumab in zwei Phase III Studien ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt [2,3].

### **Molekular-gezielte Therapie**

Die molekular-gezielte Behandlung ist ein neues Konzept der medikamentösen Tumorthherapie. Für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom sind bisher zwei Ansätze verfügbar:

#### *BRAF Mutation*

Bei etwa 50% der Melanom-Patienten sind Mutationen im BRAF Onkogen nachweisbar, bei über 90% als BRAF V600K/E. Die am weitesten entwickelte Substanz zur gezielten Therapie ist Vemurafenib. In einer randomisierten Phase III erreichten 48% von Patienten mit BRAF V600E eine Remission, verglichen mit 5% im Dacarbazin-Arm [4]. Allerdings liegt bei vielen Patienten die Remissionsdauer unter 6 Monaten. Zusätzlich wurden Zweitneoplasien in einem beträchtlichen Prozentsatz der Patienten beobachtet. Dennoch führte die Therapie mit Vemurafenib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Vemurafenib wurde im Februar 2012 in Europa zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom und Nachweis einer BRAF Mutation zugelassen.

#### *CKIT Mutation*

CKIT Mutationen werden bei etwa 5% der Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom beobachtet, gehäuft bei Primärlokalisierung in den Schleimhäuten und den Akren. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde zuerst für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie mit ABL/BCR Translokation, später für Patienten mit Gastrointestinalem Stromazelltumor und CKIT Mutation zugelassen. Beim fortgeschrittenem Ma-

lignem Melanom und CKIT Mutation (vor allem L576P oder K642E) führt die Therapie mit Imatinib in Phase II Studien bei über 50% der Patienten zu einer Krankheitskontrolle [5].

## Therapie-Algorithmus

Ein Therapie-Algorithmus für die Erstlinien- und Zweitlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Er stellt die aktuellen Therapieempfehlungen der Grundlage der Nutzenbewertung von Ipilimumab gegenüber.

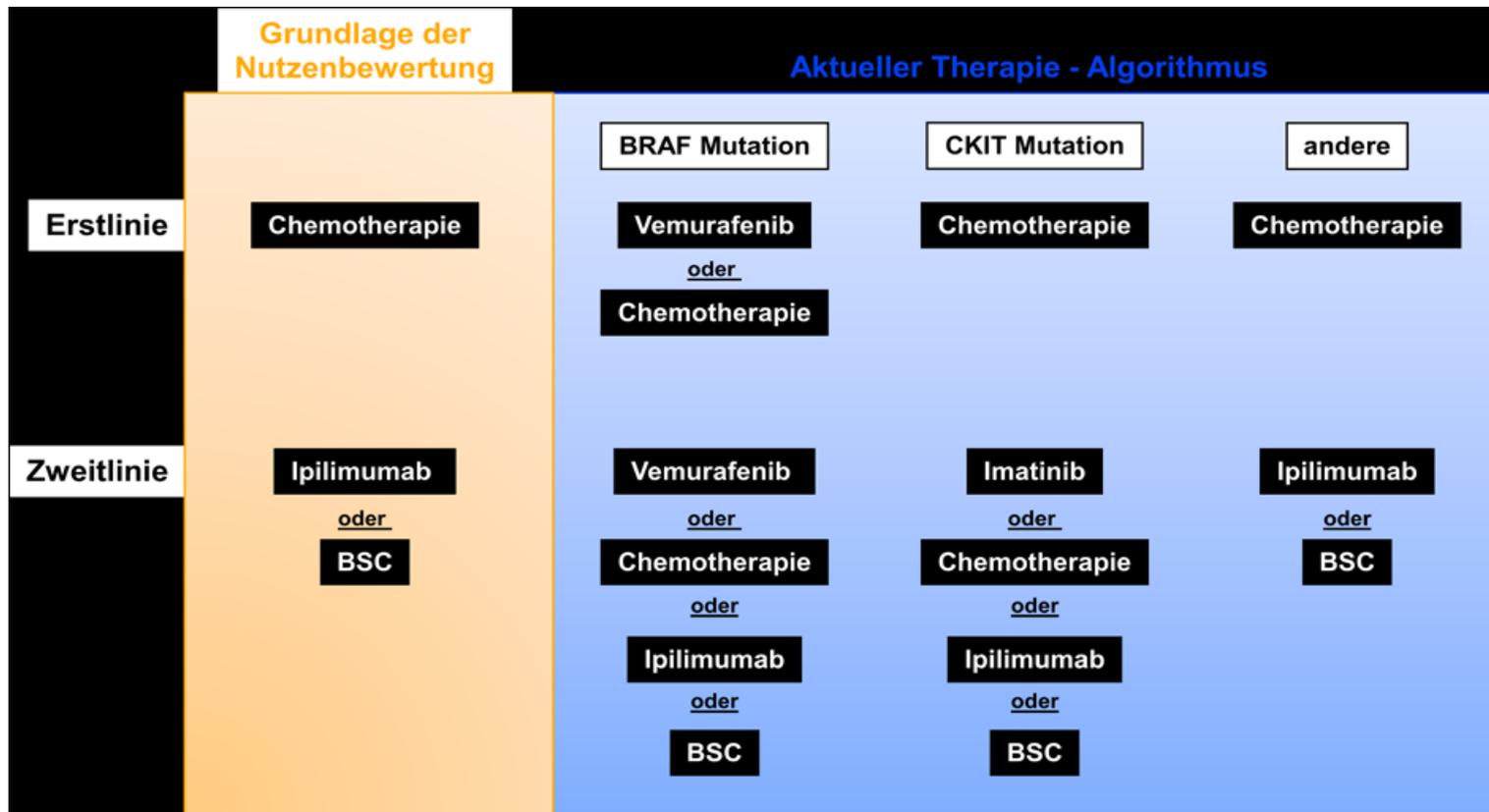


Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignen Melanom

## 4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab

### **Einfluss von Ipilimumab auf die Überlebenszeit**

Es liegen zwei publizierte Auswertungen von Phase III Studien zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignen Melanom vor [2,3].

Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung war eine dreiarmlige, randomisierte Studie zum Einsatz von Ipilimumab in der Zweitlinientherapie. In einer 3:1:1 Randomisierung wurden Ipilimumab plus eine gp100 Peptidvaccine, Ipilimumab Monotherapie und gp100 Monotherapie verglichen [6]. In dieser Studie war die Überlebenszeit im Ipilimumab-Arm signifikant länger als im gp100 Arm. Die Überlebenszeiten der Ipilimumab-Monotherapie und der Ipilimumab-gp100-Kombinationstherapie waren nicht unterschiedlich. Die Dosierung von Ipilimumab lag bei 3 mg/kg Körpergewicht.

In der zweiten Studie wurde Ipilimumab beim fortgeschrittenen Malignen Melanom in der Erstlinientherapie getestet. In einer 1:1 Randomisierung erhielten die Patienten entweder die Kombination Ipilimumab / Dacarbazin oder Dacarbazin allein. Auch in dieser Studie hatten die Patienten im Ipilimumab-Arm eine signifikant höhere Überlebensrate. Die Dosierung des Antikörpers lag bei 10 mg/kg Körpergewicht.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Ipilimumab mit Best Supportive Care zu vergleichen. Das entspricht nicht dem heutigen Stand des Wissens. Zum einen galt bisher immer Dacarbazin und nicht Best Supportive Care (BSC) als Referenz-Arm beim metastasierten Malignen Melanom. Wie oben aufgeführt, steht darüber hinaus bei Patienten mit BRAF Mutation inzwischen eine zugelassene gezielte, orale Therapie zur Verfügung. Wenn Vemurafenib nicht bereits in der Erstlinientherapie gegeben worden ist, ist Vemurafenib in der Zweitlinientherapie bei diesen Patienten indiziert. Ob Patienten zunächst mit Vemurafenib und bei Progress mit Ipilimumab behandelt werden sollten, oder eher in der umgekehrten Reihenfolge ist derzeit unklar. Für vorbehandelte Patienten ist die Wirkung von Ipilimumab in der Zweitlinientherapie noch nicht untersucht, da die Vemurafenib-Zulassung erst 2012 erfolgte.

In der Auswertung der Zulassungsstudie [2] wurde Ipilimumab nicht mit einem Placebo verglichen, sondern mit der Peptid-Vaccine gp100. Da es für die gp100 Monotherapie keinen Nachweis einer Überlegenheit gegenüber Best Supportive Care gibt, wurde diese Substanz als Vergleich gewählt. Darüber hinaus wurden seitens des IQWiG die Patienten der beiden Ipilimumab-Arme zusammengefasst.

Diese Art der Auswertung ist inhaltlich schwer nachvollziehbar. Die Daten zu Interaktionen verschiedener Substanzen mit gp100 sind nicht ausreichend geklärt. In den hier bewerteten Studien liegen die Remissionsraten (CR+PR) und die Krankheitskontrollraten (CR+PR+SD) der Ipilimumab –

Monotherapie signifikant höher als in der Kombinationstherapie (jeweils  $p = 0,04$ ). Dies wäre mit einer negativen Interaktion zwischen der Peptidvaccine und Ipilimumab, z. B. aufgrund eines Immune Escape Phänomens, vereinbar.

In einer anderen großen Phase III Studie führte die Kombination von gp100 mit hochdosiertem Interleukin-2 zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur IL-2 Monotherapie [6]. Auch diese Daten deuten daraufhin, dass die Interaktion von gp100 mit anderen Formen der Immuntherapie nicht ausreichend geklärt ist.

Zusammenfassend halten wir die gemeinsame Auswertung von Patienten in den Ipilimumab-Armen für unzulässig. Der Nutzen von Ipilimumab könnte durch die gemeinsame Auswertung der beiden Patientengruppen mit Ipilimumab, ohne bzw. mit gp100, unterschätzt worden sein.

### **Relative Gewichtung verschiedener Endpunkte**

Bei der Bewertung von Ipilimumab wurde der als ‚erheblich‘ bewertete Einfluss auf die Überlebenszeit wegen der häufigen Nebenwirkungen Grad 3/4 auf ‚beträchtlich‘ herabgestuft.

Eine ähnliche Art der Gewichtung ‚aus Sicht des Instituts‘ war in der Nutzenbewertung bereits bei Cabazitaxel eingesetzt worden, mit nicht validierter Methodik und einem im endgültigen G-BA Beschluss sehr kritisch zu hinterfragenden Ergebnis. Die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle lag in der Cabazitaxel-Studie bei 5%. Sie liegt in der Ipilimumab-Studie bei 2,1%, entsprechend dem Kontrollarm der Cabazitaxel-Studie. Dennoch werden beide Medikamente in ihrem Schadenspotenzial gleich bewertet.

Es ist dringend erforderlich, die Gewichtung unterschiedlicher Nebenwirkungen transparent zu bewerten. Die jetzige Gewichtung wird dem Anspruch einer nachprüfaren, methodisch sauberen und wissenschaftlich fundierten Nutzenbewertung nicht gerecht.

### **5. Externe Sachverständige**

Die aktuelle Nutzenbewertung von Ipilimumab wurde vom IQWiG ohne externen Sachverständigen erstellt. Dadurch ist wohl die begrenzte Übersicht über die aktuell verfügbare Datenlage zu erklären. Einerseits gibt es eine zweite randomisierte Phase III Studie beim fortgeschrittenen Melanom, in der Dacarbazin gegen die Kombination von Dacarbazin und Ipilimumab geprüft wurde [3]. Andererseits wurden, wie oben ausgeführt, die heute gängigen Ansätze der molekular-gezielten Therapie des Malignen Melanoms (s. o.) nicht nur nicht bewertet, sondern offensichtlich gar nicht wahrgenommen. Ebenso könnte dies auch erklären, warum die aktuelle Diskussion über Ansätze zur Sequenztherapie bei Patienten mit Malignem Melanom nicht auftaucht.

Aus unserer Sicht müssen sich die Nutzenbewertungen im Rahmen des AMNOG am Stand des Wissens orientieren. Es ist bedauerlich, dass sich das IQWiG, möglicherweise auch durch seinen bisherigen Umgang mit externen Sachverständigen, von der wissenschaftlichen medizinischen Diskussion isoliert hat. Dazu passt leider auch, dass kein Kontakt zu Patienten bzw. Patientenorganisationen im Rahmen der Begutachtung gelang.

---

#### Ergebnis nach Prüfung durch den G-BA:

Zur Bewertung der vorgetragenen Einwände siehe Ausführungen auf S. 59 – 61

---

#### Literaturverzeichnis:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage 2010; 36 – 39
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
5. Flaherty KT, Sosman JA, Atkins MB: New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. ASCO Educational Book: 524-530, 2012.  
<http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000524.PDF>
6. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM et al.: Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med 364:2119-2127, 2011. PMID: 21631324

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

#### 5.4 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	16.Mai.2012
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy®
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</i> Theresienhöhe 11 80339 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einbeziehung medizinisch-wissenschaftlicher Berater</b></p> <p>Aus Sicht von GlaxoSmithKline ist es zu bemängeln, dass in diesem Fall kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragestellungen herangezogen werden konnte. Damit werden die ohnehin schon geringen Anforderungen in den anderen Nutzenbewertungen (mit nur jeweils einem medizinisch-fachlicher Berater) noch unterschritten. Das IQWiG sollte verpflichtet werden, den Nutzenbewertungsprozess mit mehreren medizinischen-wissenschaftlichen Beratern <u>durchgängig</u> durch die gesamte Bewertung begleiten zu lassen (und nicht nur am Anfang einmalig eine generelle Abfrage zum Krankheitsbild zu stellen). Wünschenswert ist ein Vorgehen per Delphi-Panel, um das Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf potenziell verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften, der Zulassungsbehörden sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung oder Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p><b>Einordnung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene</b></p> <p>Das IQWiG nutzt die von ihm selbst in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor vorgeschlagene quantitative Operationalisierung zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Das vom IQWiG favorisierte Vorgehen enthält eine Reihe von Setzungen und impliziten sowie expliziten Werturteilen, die nicht bei ihm anzusiedeln sind, sondern beim legitimen Entscheidungsträger – dem G-BA. Solange diese Festlegung nicht durch den G-BA geschehen ist, sollten alle betroffenen Beschlüsse zur Nutzenbewertung deshalb unter Vorbehalt gestellt werden. Das</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ipilimumab. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG sollte, solange es hier keine definierte Operationalisierung der Zusatznutzenkategorien gibt, lediglich die Effektschätzer beschreiben und keine Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen. Im speziellen Fall sagt das IQWiG im Rahmen des von uns kritisierten Vorgehens aus, dass die genaue Lage der oberen Grenze des Konfidenzintervalls für den Endpunkt Gesamtüberleben unklar sei. Es ist zu begrüßen, dass trotz dieser Unsicherheit ein erheblicher Zusatznutzen attestiert wird; es ist aber zu bemängeln, dass hier vom IQWiG vorgegebene Schwellenwerte vom IQWiG selbst nicht stringent behandelt werden.</p>	
<p><b>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b></p> <p>Bislang gibt es noch keinen allgemein akzeptierten Standard die Nutzenbewertung der positiven und negativen Effekte in eine Gesamtaussage zu überführen. Dies ist auch nicht die Aufgabe des IQWiG. Dazu ist es notwendig, dass der G-BA normativ eine Vorgabe erstellt, auch um über die verschiedenen Nutzenbewertungen hinweg einen einheitlichen Bewertungsmaßstab anzuwenden.</p> <p>Alle betroffenen Beschlüsse zur Nutzenbewertung sollten deshalb unter Vorbehalt gestellt werden.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die vorliegende konkrete Nutzenbewertung zu Ipilimumab, da die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens Gegenstand weiterer Diskussionen sein wird.</p>

## 5.5 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	18.05.2012
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy-2011-08-01-D-014
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH; Dr. Nasreen Rahman, Dr. Christoph Erdmann	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie mit Best Supportive Care in der second line angemessen?	Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen. Dabei ist insbesondere die Maßgabe zu beachten, dass sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Die genannten Therapien mit Carboplatin und Paclitaxel werden im Off-Label-Use eingesetzt und können somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab in Betracht gezogen werden.

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie MDX010-20 herangezogen, welche im New England Journal of Medicine [1] in 2010 veröffentlicht ist. In dieser Studie wird im Vergleichsarm gp100, ein Peptidvakzin, als Monotherapie verwendet. Dieses Vakzin hat laut der Autoren als Monotherapie so gut wie keine klinische Wirkung (Hodi et al. S. 719) und ist auch in der Melanomtherapie kein üblicherweise eingesetztes Agens.

Es gibt allerdings in Deutschland zunehmend Zentren, die als second-line Therapie eine zweite Chemotherapie, z.B. mit Paclitaxel und Carboplatin einsetzen. Daten über die Wirksamkeit finden sich in einer Veröffentlichung von Hauschild et al von 2009 [2], in der als Zweitlinientherapie Carboplatin + Paclitaxel + Placebo gegen Carboplatin + Paclitaxel + Sorafenib getestet wurde. Das Ergebnis dieser Studie war negativ, d.h. die Zugabe von Sorafenib hat das progressionsfreie Überleben (primary endpoint) nicht verbessert. Ein Grund dafür waren aber die vergleichsweise guten Ergebnisse der Kombination Carboplatin + Paclitaxel. In der Studie lag das progressionsfreie Überleben der Patienten bei 17,9 Wochen, also bei über vier Monaten. Auch die Ansprechrate war für eine second-line Studie mit vorbehandelten Patienten sehr gut mit einem partiellen Ansprechen von 11% und Krankheitsstabilisierung bei 51%.

Ipilimumab als Monotherapie ist bisher noch nicht in einer Studie mit einem Chemotherapeutikum oder einer Chemotherapiekombination verglichen worden. Es existiert also kein direkter Vergleich zwischen Ipilimumab und einer Chemotherapie, wie z.B. Carboplatin + Paclitaxel als second-line Therapie.

Hofmann et al [3] veröffentlichte in einer Arbeit, in der als second-line Therapie eine Chemotherapie vs. Best Supportive Care angeboten wurde, dass bei einer Wahlmöglichkeit zwischen diesen beiden Armen mehr als 70% der Patienten die Chemotherapie wählen.

Unserer Meinung nach zeigt die Arbeit von Hodi et al. zwar, dass Ipilimumab einen signifikanten Vorteil zu Best Supportive Care hat, aber es sollte auch bewertet werden, wie Ipilimumab im Vergleich zu einer second-line Chemotherapie wie z.B. Carboplatin + Paclitaxel darsteht.

## Literaturverzeichnis:

1. Hodi, F. S.; O'Day, S. J.; McDermott, D. F.; Weber, R. W.; Sosman, J. A.; Haanen, J. B.; Gonzalez, R.; Robert, C.; Schadendorf, D.; Hassel, J. C.; Akerley, W.; van den Eertwegh, A. J.; Lutzky, J.; Lorigan, P.; Vaubel, J. M.; Linette, G. P.; Hogg, D.; Ottensmeier, C. H.; Lebbe, C.; Peschel, C.; Quirt, I.; Clark, J. I.; Wolchok, J. D.; Weber, J. S.; Tian, J.; Yellin, M. J.; Nichol, G. M.; Hoos, A.; Urba, W. J. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* (2010) **363**: 711-723

2. Hauschild, A.; Agarwala, S. S.; Trefzer, U.; Hogg, D.; Robert, C.; Hersey, P.; Eggermont, A.; Grabbe, S.; Gonzalez, R.; Gille, J.; Peschel, C.; Schadendorf, D.; Garbe, C.; O'Day, S.; Daud, A.; White, J. M.; Xia, C.; Patel, K.; Kirkwood, J. M.; Keilholz, U.

Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009, 27 (17):2823 – 2830.

3. Hoffmann M.; Hauschild, A.; Mohr, P.; Garbe C.; Weichenthal, M.; Trefzer, U.; Drecoll U.; Tilgen, W.; Schadendorf D.; Kaatz, M.; Ulrich, J.: Prospective evaluation of supportive care with or without CVD chemotherapy as a second-line treatment in advanced melanoma by patient's choice: a multicentre Dermatologic Cooperative Oncology Group trial. *Melanoma research* (2011) **21**: 516-523

## 5.6 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Ipilimumab / Yervoy®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Operationalisierung des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag dazu präsentiert, zeigt, dass diesbezüglich noch Regelungsbedarf besteht (1).</p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens kann unseres Erachtens nicht vom IQWiG getroffen werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV).</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Operationalisierung des Zusatznutzens bei GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co KG.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel		
Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, 5 und S. 17	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Auf Seiten der Nebenwirkungen wurde ein Pooling der Ergebnisse vorgenommen, beim Gesamtüberleben nicht. Auch wenn die Bewertungsergebnisse nicht beeinflusst werden, fehlt eine Begründung dieses Vorgehens.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das IQWiG führt den Hintergrund für dieses Vorgehen aus und veröffentlicht ihn (z.B. Daten nicht verfügbar).</p>	Die Begründung für das Vorgehen des IQWiG zum Poolen der Ipilimumab-Arme liegt in der Dossierbewertung (S. 17) vor.
S. 25f.	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG nimmt eine Neubewertung des Nutzen/Risiko Verhältnisses von Ipilimumab vor. Der auf Ebene des Gesamtüberlebens festgestellte Zusatznutzen mit „erheblichem Ausmaß“ wird durch die Gegenüberstellung der Bewertung von selektierten Nebenwirkungskategorien mit dem Ausmaß „erheblich“ auf die Gesamtbeurteilung „beträchtlich“ reduziert.</p>	<p>Der G-BA hat den Zusatznutzen für Ipilimumab in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Überlebensdauer unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als beträchtlich bewertet.</p> <p>Die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zu-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel		
Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Der Algorithmus für diese Gesamtbeurteilung bleibt unklar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Offenlegung des Algorithmus. Für eine solche von den Zulassungsbehörden abweichende Schadensbeurteilung ist die Expertise von medizinischen Sachverständigen unabdingbar. Gemäß der Angaben in der Dossierbewertung wurden keine externen Sachverständigen eingebunden (S. 1).</p>	<p>satznutzens eine Herabstufung geboten ist. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung oder Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
S. 15f. und S. 39 und 43	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die erkrankungsbedingte Morbidität (z.B. Symptome) wird vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet malignes Melanom einbezogen.</p> <p>Das IQWiG nennt als Operationalisierung die im Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptome bei Krebspatienten: Schmerz, Dyspnoe / Atembeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Erschöpfung, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (S. 38).</p>	<p>Dem G-BA erscheint es geboten, dass Daten zu patientenrelevanten tumorbedingten Symptomen erhoben werden. Dies sind beispielsweise Daten zu Schmerzen, Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit, Fatigue und weiteren Symptomen. Aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanter Morbidität, sind Ausmaß und Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zur Morbidität nur eingeschränkt abschätzbar und bewertbar.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel		
Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Allerdings sei „angesichts des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung mit der Bildung von Fernmetastasen [...] möglicherweise [...] eine Charakterisierung von spezifischen Symptomen erschwert“ (S. 38).</p> <p>Offen bleibt, warum nur auf die in dieser Patientengruppe offensichtlich schwer messbaren Größen abgestellt wird.</p> <p>In der Onkologie orientiert sich die Auswahl von therapeutischen Maßnahmen in großem Maße an der Ausdehnung des Tumors. Zur Operationalisierung der Messung der Ausdehnung wird die sog. TNM-Klassifikation herangezogen (2). Diese fasst Parameter zusammen, welche sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag als wichtige Schätzer für die Morbiditätslast von Tumoren herangezogen werden. Eine Ablehnung bzw. eine Abqualifizierung als Surrogatparameter (S. 39 und 43), vor allem der aus den TNM-Parametern abgeleiteten RECIST-Kriterien, kann aus unserer Sicht nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Geht man davon aus, dass Morbidität eine Bewertungsdimension von eigenem Wert ist, müssen daraus abgeleitete und innerhalb der onkologischen Morbiditätsmessung zentrale Messgrößen auch nicht gegenüber Mortalitätsgrößen „vali-</p>	<p>unter dem Gesichtspunkt Morbidität vorgelegten Daten dem Aspekt der Nebenwirkungen zuzuordnen sind, wurden sie in diesem Zusammenhang bewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier PFS nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen (siehe Modul 4, S. 23). Es ergibt sich aus dem Einwand keine Änderung für die Bewertung von Ipilimumab.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel		
Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dirt“ werden, um ihnen auf diesem Umweg einen Rang als patientenrelevante Endpunkte zuzuerkennen (3).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Akzeptanz von PFS als patientenrelevanter Endpunkt durch den G-BA.</p>	
S. 46	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Roche kann der Schätzung des IQWiG zu den GKV-Patienten in der Zielpopulation (ca. 3.000 GKV-Patienten) unter folgenden Voraussetzungen zustimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es handelt sich um Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom</li> <li>- Es ist die Anzahl der Patienten pro Jahr</li> <li>- Es handelt sich therapielinienübergreifend um alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet</li> </ul> <p>Die Roche-eigene Schätzung der oben genannten Population im Vemurafenib Dossier ist 2.744 (2.667-3.121). Das Intervall schließt also die vom IQWiG genannte Größenordnung mit</p>	Die Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da sich die Schätzungen zu den Patientenzahlen mit denen im Beschluss zur Nutzenbewertung von Ipilimumab decken.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG; Prof. Dr. Jörg Ruof / Dr. Thomas Mundel		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sofern die Voraussetzungen erfüllt sind, sind keine Änderungen erforderlich. Sofern zuletzt Genanntes zutrifft, ist eine Aufteilung der ca. 3.000 GKV-Patienten nach Therapielinien notwendig.</p>	

## Literaturverzeichnis:

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf). Abgerufen am: 21.05.2012.
- (2) American Joint Committee on Cancer. Staging Melanoma - TNM Staging System, Stand: Januar 2010. 2010. URL: <http://www.melanomacenter.org/staging/tnmstagingssystem.html>. Abgerufen am: 21.05.2012.
- (3) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf). Abgerufen am: 21.05.2012.

## 5.7 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	<< 23.Mai.2012 >>
Stellungnahme zu	<< Ipilimumab/ Yervoy® >>
Stellungnahme von	<< <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, S. 22, S. 41	<p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens fest: „Für die Bewertung von Ipilimumab liegt nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Studie nicht erfüllt. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht weitere Aspekte die Aussagegesicherheit abschwächen.“</p> <p><b>Kommentar hierzu:</b></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG aus den vorgelegten Daten nur einen „Hinweis“ und keinen „Beleg“ ableitet. Das IQWiG selbst stellt in seinem Methodenpapier 4.0 dar, dass ein „Beleg für einen Zusatznutzen“ grundsätzlich nur erreicht werden kann, wenn mindestens zwei Studien mit gleichgerichtetem Effekt und mehrheitlich hoher Ergebnissicherheit vorliegen. Jedoch räumt das IQWiG ein, dass in Ausnahmefällen auch aus einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann und verweist auf ein Schriftstück der European Medicines Agency (EMA), die die besonderen Anforderungen an eine solche Studie regelt. (vgl. Methodenpapier 4.0, S. 38),</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dort wird betont, dass Im Rahmen der zentralen Zulassung eines Arzneimittels keine formale Anforderung für mehr als 1 pivotale Phase III Studie im Studienprogramm besteht. Falls jedoch nur eine Phase III Studie als statistischer Beweis für Wirksamkeit vorhanden ist, wird die Einhaltung strenger Kriterien für diese Studie</p> <p>gefordert, z.B. interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und Datenkonsistenz. (vgl. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study)</p> <p>Mit Zulassungserteilung von Ipilimumab durch die europäische Zulassungsbehörde EMA wurde der Beweis für die Wirksamkeit von Ipilimumab durch die konfirmatorische Phase III Studie MDX010-20 als erbracht angesehen und damit auch die Erfüllung dieser speziellen Anforderungen der EMA an diese Studie.</p> <p>Im Einzelnen wies die Phase III Studie MDX010-20 ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene auf, die klinische Relevanz der Endpunkte war für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse verschiedener Schweregrade gegeben, und das Verzerrungspotential der Endpunkte wurde mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als niedrig eingestuft. Die Studienqualität wurde mit einem Evidenzlevel von 1b als hoch eingeschätzt, die interne und externe Validität sowie die interne Konsistenz der Ergebnisse wurden vom IQWiG bestätigt. Somit wurden sämtlichen Anforderungen der EMA und auch des IQWiG Genüge getan.</p> <p>Die Zuordnung eines Hinweises statt eines Beleges auf Zusatznutzen durch das</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG erscheint daher aus rein formalen Gründen nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus ist die Durchführung mehrerer RCTs bedingt durch niedrige Prävalenzen bestimmter Erkrankungen als auch bedingt durch ethische Bedenken nicht vertretbar bzw. würde durch zuständige Zulassungsbehörden auch nicht genehmigt werden. Der Anteil der rekrutierten Studienpopulation der MDX010-20 Studie entspricht mit 676 eingeschlossenen Patienten einem Anteil von 22,0% bis 34,9% der jährlich für die Therapie in Frage kommenden Zielpopulation (bei angenommenen 3.037 Patienten nach IQWiG bzw. bei 1.936 Patienten nach Einschätzung des pU). Zum Vergleich betrug die IA/ NSTEMI Population der PLATO-Studie bei Ticagrelor lediglich 8,38% bis 10,23%. Ein derartiges Vorgehen führt regelhaft zu einer Ungleichstellung seltener bzw. schwerwiegender Erkrankungen im Endstadium.</p>	

### Literaturverzeichnis:



IQWiG  
Methodenpapier 4.0



Points to  
consider.pdf

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 02 Mai 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ipilimumab (Yervoy®) von Bristol-Myers Squibb im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben, veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass Ipilimumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist.</p> <p>Es lag eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte dreiarmige Studie zum Vergleich von Ipilimumab in Kombination mit Best Supportive Care mit einer alleinigen Behandlung mit Best Supportive Care vor. Die Gabe von gp100, einer experimentellen Tumorstoffimpfung, hatte nach Ansicht des IQWiG keinen relevanten Einfluss auf die in der Studie gemessenen Effekte von Ipilimumab im Vergleich zu BSC. Die Ergebnisse beider Ipilimumab-Arme (1 und 2) wurden gepoolt, sofern dies für die jeweiligen Endpunkte direkt möglich war. Das Verzerrungspotenzial der Studie war auf Studienebene sowie auf Endpunktebene (Ausnahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität) niedrig.</p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG positive und negative Ergeb-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis) gegenüber. Das Gesamtüberleben erreicht das Ausmaß „erheblich“, dies gilt aber auch für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse. Aufgrund des nach Auffassung des IQWiG erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt es zum Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber BSC von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit (jeweils Hinweis) wird hiervon nicht berührt.</p> <p>Das IQWiG wendet als ersten Schritt für die Zusammenfassung des Zusatznutzens in seiner Gesamtschau das semi-quantitative Vorgehen an, das es im Anhang A der ersten frühen Nutzenbewertung zur Klassifizierung des Zusatznutzens auf Einzelendpunktebene vorgestellt hat. Nach Ansicht des vfa hat aber die Verrechnung der positiven und negativen Effekte durch das IQWiG Werturteilscharakter und beeinflusst die Beschlussfassung des G-BA. Es sollte daher dem G-BA vorbehalten bleiben, solche Werturteile als legitimiertes Entscheidungsorgan der Selbstverwaltung zu treffen. Eine Einzeldarstellung des endpunktbezogenen Zusatznutzens bzw. Schadens würde für die Ableitung des Zusatznutzens durch den G-BA unterstützend und ausreichend sein</p> <p>Es folgen detailliertere Ausführungen zu einzelnen Punkten der IQWiG Bewertung.</p>	
<p><b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>In seiner Betrachtung kommt das IQWiG hinsichtlich seiner Ge-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samtaussage zum Zusatznutzen aufgrund der Gegenüberstellung der positiven Effekte (hier Hinweis auf einen Erheblichen Zusatznutzen) und der negativen Effekte (hier nach Auffassung des IQWiG Hinweis auf erheblichen Schaden durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse) zu einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und stuft somit den Zusatznutzen aus den positiven Effekten herab. Bei der numerischen Darstellung zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in Tabelle 12 (Endpunktkategorie: Überlebensdauer HR: 0,68, <math>K_{10} &lt; 0,85</math>) fällt auf, dass das IQWiG immer noch an seine im Anhang A zur Tica-grelorbewertung (Nutzenbewertung A11-02) vorgestellte tabellari-sche Zusatznutzenklassifizierung festhält, obwohl der Entschei-dungsträger hiervon aufgrund der enthaltenen Werturteile (norma-tives Vorgehen) Abstand genommen hat und für sich selbst diese Klassifizierung im Rahmen seiner Beschlussfassung vorbehält. Darüber hinaus stuft das IQWiG bei der Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten den Zusatznutzen ab und be-gründet dies mit dem Ausmaß an Schaden, insbesondere durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>). Das Institut scheint aber in diesem Zusammenhang zu verkennen, dass die Kontrollgruppe Best Supportive Care als Intervention er-hält, also eine Therapie, die patientenindividuell optimiert eine Symptomlinderung bzw. Lebensqualitäts-verbesserung gewähr-leisten soll. Den in jeglichen einschlägigen Lehrbüchern enthalte-nen Grundsätzen der Pharmakologie folgend ist eine Wirkung ohne Nebenwirkung (Keine Wirkung ohne Nebenwirkung!!!) nicht anzutreffen und somit wann immer gegen eine BSC Intervention bzw. palliative Therapie bzw. Plazebo geprüft wird, im Effektor-</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegen-stand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ipilimumab. Gegenstand des vor-liegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznut-zens von Ipilimumab. Der G-BA trifft seine Entscheidung in die-sem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Verumarm mit häufigeren Nebenwirkungen zu rechnen. Wendet man das Vorgehen des IQWiG in solchen Konstellationen an, nämlich das systematische Herunterstufen des Zusatznutzens in der Gesamtschau nach Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten, so tritt die paradoxe Situation ein, dass innovative Wirkstoffe gerade in fatal verlaufenden Indikationsgebieten wie beispielsweise onkologische Krankheitsbilder nie einen erheblichen Zusatznutzen erzielen werden können.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist zumindest in solchen Konstellationen, in welchen palliative Interventionen bzw. BSC den Kontrollarm der Studien darstellen, bei der Zusammenführung des Zusatznutzens der pharmakologische Grundsatz keine Wirkung ohne Nebenwirkung zu berücksichtigen und die semi-quantitative Zusatznutzen/(Zusatz-)Schaden Verrechnung dementsprechend anzupassen, um das weiter oben geschilderte Paradoxon aufzulösen und nicht Innovationen aufgrund ihrer höheren Wirkung, die auch die entsprechende Nebenwirkungen induzieren durch das Herabstufen des Zusatznutzens abzustrafen. Ein pragmatisches Vorgehen scheint hier von Nöten, wenn der Begriff „lernendes System“ auch wortwörtlich genommen werden soll. Nach Auffassung des vfa wäre somit das Prädikat erheblicher Zusatznutzen in der Gesamtschau des Zusatznutzens abgebracht.</p> <p>Bei der gerechtfertigten Zusammenfassung der zwei Ipilimumab Arme durch das IQWiG entsteht im Rahmen der dreiarmligen Studie eine Konstellation, die wie auch in Abschnitt 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene vom IQWiG beschrieben, zu einem schmalen Konfidenzintervall führt. Im Bericht lautet es</p>	<p>Siehe Ausführungen zu Bewertung der Nebenwirkungen bei Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie folgt: „Es ist allerdings sicher, dass diese unbekannte obere Grenze unterhalb von 0,85 liegen muss, da schon der Vergleich des größeren Ipilimumabarms mit Placebo eine obere Grenze von 0,85 aufweist. Durch den zusätzlichen Einschluss der Ergebnisse des kleineren Ipilimumabarms, der im Vergleich zu Placebo sogar einen noch etwas stärkeren Effekt zeigte (siehe Tabelle 17, Anhang B), ergäbe sich eine höhere Präzision und somit ein schmaleres Konfidenzintervall“. Somit befindet sich auch die entsprechende Ergebnissicherheit auf einem aussagekräftigeren Niveau. Nach Auffassung des Verbandes fungiert die Zusammenführung der beiden Arme (1 &amp; 2 der Studie MDX010-20) in Analogie zu einer meta-analytischen Zusammenführung von Evidenz aus zwei Studien und sollte somit zu einem Beleg anstelle eines Hinweises führen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>
<p><b>3.2.3 Kosten</b></p> <p>Das IQWiG moniert, dass die Daten aus der Delphi-Befragung im Einzelnen nicht auf ihre Plausibilität prüfbar sind, da nur eine kleine Expertengruppe befragt wurde. In Anbetracht der Tatsache, dass es ein weites Spektrum an individuell angepasster Palliativtherapie geben wird, sind per definitionem heterogene Ergebnisse zu erwarten, selbst wenn eine größere Anzahl an Experten befragt würde. Bei entsprechenden Fragestellungen ist nach Auffassung des vfa immer mit heterogenen Ergebnissen zu rechnen und die unsichere Datenlage nicht dem das Dossier einreichenden Unternehmen anzulasten.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den Kosten bei Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.</p>

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des G-BA

**hier: Wirkstoff Ipilimumab**

Sitzung im Hause  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
in Berlin  
am 12. Juni 2012  
von 14.18 Uhr bis 15.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Slawik

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Garcia

Herr Neugebauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Ruof

Herr Dr. Mundel

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. med. Wörmann

Beginn der Anhörung zu TOP 17.1.3: 14.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer dritten Anhörung am heutigen Tag und heiße Sie herzlich willkommen. Nunmehr geht es um den Wirkstoff Ipilimumab.

Ich bitte Sie zunächst einmal um Entschuldigung, dass wir Sie haben warten lassen. Anhörungen sind zeitlich nicht exakt zu planen. Wir legen Wert darauf, alle Aspekte vorgetragen zu bekommen und auf alle Aspekte reagieren zu können. Deswegen ziehen sie sich manchmal etwas in die Länge. Das ist auch der Grund dafür, weshalb sich der Beginn dieser dritten Anhörung heute ein wenig nach hinten verschoben hat. Nachdem wir uns nun gestärkt haben, gehe ich davon aus, dass wir nun auch diese dritte Anhörung genauso gut und sorgfältig durchführen werden wie die erste.

Ich möchte vorab feststellen, wer an dieser Anhörung hier teilnimmt. Von Bristol-Myers Squibb begrüße ich Herrn Neugebauer, Herrn Dr. Garcia, Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik, von Medac Pharma begrüße ich Herrn Dr. Erdmann und Herrn Dr. Bahr, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller begrüße ich Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios, von Roche Pharma begrüße ich Herrn Dr. Ruof und Herrn Dr. Mundel, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie begrüße ich Herrn Dr. Wilken, und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie begrüße ich Herrn Prof. Wörmann, der bereits zum vierten Mal hier ist.

Es geht um das Präparat Ipilimumab. Dieses Präparat wird bei erfolglosen Vorbehandlungen bei einem Melanom eingesetzt.

Laut Ablaufplan werden in der Regel zunächst die allgemeinen Aspekte in den Vordergrund gestellt, um danach die Schwerpunkte jeder Bewertung gesondert anzusprechen, nämlich die Vergleichstherapie, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, die Patientengruppen und die Kosten, wobei wir es Ihnen natürlich überlassen, Ihren Vortrag selbst zu prägen und zu gestalten.

Ich gebe zunächst einmal der Firma BMS die Möglichkeit, hier vorzutragen. - Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Sehr geehrter Herr Dr. Hess! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind heute, da wir unser Präparat vorstellen, zum dritten Mal in dieser Runde. Sie haben es gerade gesagt: Es geht um Ipilimumab. Ich freue mich natürlich, dass wir heute hier sein und mit Ihnen in den Dialog treten können, wie das auch die letzten beiden Male der Fall war.

Bevor wir einsteigen, darf ich die Anwesenden noch einmal ganz kurz vorstellen: Ganz außen sitzt Herr Schwenke. Herr Schwenke ist Biostatistiker und hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Das gilt gerade für das Kapitel 4, das ja doch sehr umfangreich ist. Daneben sitzt Herr Dr. Patrick Garcia. Herr Garcia ist in dem europäischen Medizinteam verantwortlich für Ipilimumab. Neben mir sitzt Frau Slawik. Frau Slawik ist Volkswirtin und bei mir im Team für die Erstellung des Dossiers verantwortlich. Mein Name ist Dierk Neugebauer. Ich bin bei Bristol-Myers Squibb in der Geschäftsleitung für den Bereich Market Access verantwortlich.

Heute geht es um einen, wie wir meinen, sehr wichtigen Wirkstoff, auf den wir sehr stolz sind, nämlich um den Wirkstoff Ipilimumab. Der Handelsname lautet Yervoy®.

Wir haben die IQWiG-Bewertung sehr positiv entgegengenommen und uns natürlich sehr darüber gefreut, dass man den Argumenten weitgehend folgen konnte. Wir waren auch glücklich darüber, dass es eine Übergangsfrist gab, um eine Lernkurve zu erhalten. Das war für uns bei der Beratung, die wir mit dem IQWiG und dem G-BA durchgeführt haben, sehr hilfreich, weil man an dieser Stelle doch noch einiges „herausziehen“ konnte.

Lassen Sie mich noch einmal zurückschauen: Ipilimumab ist seit Juli letzten Jahres in Deutschland zugelassen. Es ist ein Präparat, für das es lange - Sie hatten es vorhin kurz angesprochen - keine wirklichen Behandlungsalternativen gegeben hat. Es ist zur Verwendung beim fortgeschrittenen Melanom, also dem schwarzen Hautkrebs, zugelassen. Richtig gute Alternative hat es bis dato für eine Therapie in diesem Bereich nicht gegeben.

Gerade hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens haben wir deutlich gute Daten zeigen können. Die Überlebensraten betragen bei Verwendung des Wirkstoffs Ipilimumab bzw. von Yervoy<sup>®</sup> letztendlich ein bis zwei Jahre. Darauf sind wir sehr stolz.

Noch einmal für alle Beteiligten kurz zur Erläuterung des Wirkprinzips - Näheres aus medizinischer Sicht wird Herr Garcia nachher kurz darstellen -: Ipilimumab ist ein Präparat, das nicht, wie andere, direkt auf den Tumor einwirkt, sondern es ist eine Immuntherapie, durch die das Immunsystem aktiviert wird. Das ist der Unterschied zu den herkömmlichen Therapieformen, die Sie vielleicht kennen oder die Sie hier auch schon beraten haben. Aus unserer Sicht stellt das also eine Innovation dar, über die wir heute gerne noch einmal mit Ihnen sprechen wollen.

Die Überlebensraten sind sehr signifikant. Wir haben teilweise Patienten - das darf ich vielleicht am Rande erwähnen -, die wir schon seit mehr als sechs Jahren nach bzw. in der Therapie beobachten, was schon eine Signifikanz darstellt und worauf wir sehr stolz sind.

Was sind unsere Erwartungen hinsichtlich dieser Anhörung heute hier? Wir würden gerne mit Ihnen in den Dialog treten, Ihre Fragen natürlich beantworten, aber auch Fragen an Sie stellen.

Wir haben uns die IQWiG-Bewertung angeschaut und sind ihr weitgehend gefolgt. Wir konnten sie nachvollziehen, hatten aber bei einem Thema Schwierigkeiten. Damit komme ich auf das zurück, was Sie, Herr Dr. Hess, eingangs gesagt haben. Ich glaube, unsere Stellungnahme ist bekannt. Wir haben alle unsere Ausführungen dazu gemacht und möchten uns heute auf ein für uns sehr wichtiges Thema fokussieren und mit Ihnen noch einmal darüber sprechen. Es geht um die Bewertung der immunvermittelten Nebenwirkungen.

Das ist uns wichtig, und wir wollen uns aus unserer Sicht darauf konzentrieren. Ihre Fragen darüber hinaus beantworten wir gerne, aber wir als Unternehmen würden unseren Fokus heute gerne darauf legen, um mit Ihnen näher darüber zu sprechen, weil wir in diesem Bereich einfach unterschiedliche Auffassungen haben, die wir gerne noch einmal erläutern würden.

Das war es ganz kurz von meiner Seite. Ich glaube, mehr brauchen wir an dieser Stelle auch nicht zu sagen.

Ich würde jetzt ganz gerne an Herrn Garcia übergeben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Neugebauer. - Es geht in der Tat darum, ob wir in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Nebenwirkungen in dieser Form mit einbeziehen.

Ich bitte Herrn Garcia, auszuführen, wie die Nebenwirkungen aus Ihrer Sicht beurteilt werden, und darum, uns darauf zu fokussieren; denn alles andere ist relativ unstrittig.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Ja, das sehe ich auch so.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Herzlichen Dank, Herr Dr. Hess! Guten Tag, sehr verehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich hierzu Stellung nehmen.

Wie Herr Neugebauer schon ausgeführt hat, sind wir sehr stolz auf ein sehr innovatives Produkt. Das ist eine Immuntherapie, deren Entwicklungszeit über zehn Jahre betrug. Die Immuntherapie ist an und für sich nichts wirklich Neues, aber dadurch, dass wir mit Ipilimumab die Immuntherapie in der Onkologie dorthin entwickelt haben, wo wir heute stehen, haben wir die Tür zur Immunonkologie aufstoßen können. Das ist ein wirklich wichtiger wissenschaftlicher Schritt, der auch in den Ausführungen des IQWiG - danke, das Sie es auch sagen - unbestritten ist.

Zu den Nebenwirkungen müssen wir sagen, dass man aufgrund einer solch völlig neuartigen Therapie und einer solch neuen Weise, das Immunsystem zu stimulieren, um eine Immunsystemtherapie anwenden zu können, einiges hat lernen müssen - auch über immunvermittelte Nebenwirkungen. Hierbei wurden im Laufe dieses Programms in über zehn Jahren natürlich wesentliche Fortschritte gemacht. Dazu kann ich Ihnen einige wichtige Schritte darstellen.

Einer der wichtigsten Schritte überhaupt war das Erkennen dieser immunvermittelten Nebenwirkungen und der entsprechenden Behandlungsmöglichkeiten. Wichtig ist: Man muss diese immunvermittelten Nebenwirkungen behandeln, damit sie nicht schwerwiegend werden. Das Gute ist: Man kann sie behandeln. Dazu hat man mit externen Experten und mit den internen und externen Behandlern Behandlungsalgorithmen für diese immunvermittelten Nebenwirkungen erstellen können. Diese haben sich als sehr effektiv erwiesen.

Wir wollen nicht davon sprechen, dass es diese immunvermittelten Nebenwirkungen nicht gibt, und ganz klar stellen sie auch in dieser Studie natürlich einen wichtigen Hinweis dar. Wir möchten diese immunvermittelten Nebenwirkungen auch nicht unterschätzen. Das ist sehr zentral.

Nebenwirkungen sind in der Onkologie meist leider nicht vermeidbar. Hinzu kommt: Diese immunvermittelten Nebenwirkungen kommen natürlich häufiger vor, weil hier eine hochwirksame Substanz vorliegt, die wir mit einer nichtwirksamen Substanz verglichen haben. Wir denken, dass es nicht nur auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen, sondern auch auf die Behandelbarkeit dieser Nebenwirkungen ankommt.

Sie haben im Dossier gesehen, dass wir Daten über die Lebensqualität gesammelt haben, aus denen hervorgeht, dass es keine bzw. nur eine leichte Verschlechterung der Lebensqualität innerhalb der zwölf Wochen gegeben hat. Was wir aus weiteren Analysen, die wir durchgeführt haben, sehen konnten, ist, dass das Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Lebensqualität bei diesen immunvermittelten schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen sehr gering ist und dass die Angabe, dass sich die Lebensqualität nur minimal verschlechtert, durchaus korrekt ist.

Nach Rücksprache und dem Dialog mit der EMA und dem CHMP hat es natürlich einige Auflagen gegeben, in deren Folge wir die Behandler dieser immunvermittelten Nebenwirkungen bei ihrer Behandlung unterstützen. Wir sind noch etwas weiter gegangen und begleiten die Ärzte, die mit Ipilimumab behandeln, bei der Behandlung ihrer ersten Patienten, um dies etablieren zu können.

Wenn wir uns anschauen, wie das in der gesamten Behandlungspraxis und von den Ärzten aufgenommen wird, dann kann man den Grundton erkennen: Wenn ich ein paar Fälle gehabt habe, dann ist es relativ einfach zu handeln. - Der Grundton ist, dass dies mit einer gewissen Erfahrung relativ einfach zu handhaben ist. Wir wollen das wiederum ganz klar nicht verniedlichen, aber der Grundton ist wirklich: Mit mehr Erfahrung können wir relativ gut damit umgehen.

Wir wissen, dass diese ethische Abwägung nicht leicht ist. Ein metastatisches Melanom ist eine wirklich sehr schlimme Erkrankung. Die mediane Überlebensdauer beträgt sechs bis neun Monate. Die Morbidität spielt dort eine untergeordnete Rolle. Besonders das Langzeitüberleben spielt dagegen eine sehr wichtige Rolle.

Wie gesagt: Die ethische Abwägung zur Beurteilung ist nie leicht. Wir würden uns freuen, wenn Sie diese Besonderheiten der Erkrankung, den Mangel an therapeutischen Alternativen und vor allem die Behandelbarkeit der immunvermittelten Nebenwirkungen in Ihrer Entscheidung berücksichtigen würden.

Das war eine kurze Zusammenfassung unserer Meinung zu den immunvermittelten Nebenwirkungen. - Danke.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Garcia. - Gibt es dazu Fragen? - Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Es ist unbestritten: Das ist ein sehr interessantes Präparat. Unabhängig davon: Die Behandelbarkeit der Immunphänomene ist ein wichtiges und zentrales Thema. Dazu habe ich eine Reihe von Fragen.

Sie haben mit der Behandelbarkeit begonnen. Wenn ich bei der FDA lese, dass bei 20 Prozent der Patienten unter Behandlung keine Hautverbesserung eintrat und dass 24 Prozent bei einer Kolitis keine Verbesserung nach Therapie erlebt haben, dann verstehe ich Ihren Optimismus hinsichtlich der Therapie der Nebenwirkungen nicht.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Diese Daten haben Sie von der FDA?

**Frau Dr. Grell:**

Aus dem „Medical Review“, ja.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Aus dem „Medical Review“. - Diese Daten müssten wir uns noch einmal anschauen.

Wir haben kürzlich beim ASCO eine Präsentation über die Behandelbarkeit gesehen. Danach ist ein Großteil der Kolitis-Behandlungen sehr erfolgreich. Wir können das nachher gerne noch austauschen. Vielleicht müssten wir uns die genaue Referenz noch einmal anschauen. Unsere Daten haben gezeigt, dass wir sie relativ gut behandeln können.

**Frau Dr. Grell:**

Das ist eine Frage der Perspektive. Wenn man bei 25 Prozent keine Besserung sieht, dann kann man auch sagen: Bei 75 Prozent hat es sich wieder gelegt. Ich denke aber, das ist nicht trivial, wenn es um schwere Verläufe geht.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Ich kenne die Zahlen nicht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Ich möchte Ihnen in einem Punkt widersprechen. Es geht um die Daten zur Lebensqualität.

Sie haben darauf verwiesen, dass Sie keine Unterschiede in der Lebensqualität sehen. Ich nehme an, dass Sie das als ein Argument dafür vorbringen möchten, dass die Belastung der Patienten durch diese Nebenwirkungen nicht zu stark ist. So habe ich Sie verstanden.

Wenn Sie in einer Studie keinen Unterschied sehen, dann kann das auch an einer mangelnden Sensitivität der Fragebögen, an einer falschen Fallzahl oder an anderen Gründen liegen. Sie haben hier ja keine Nichtunterlegenheits-Fragestellung für Ihre Daten über die Lebensqualität vorgelegt.

**Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):**

Das ist richtig. Die Studie war natürlich nicht für die Lebensqualität gepowert. Wir haben im Dossier ja auch dargelegt, dass es ein hohes Verzerrungspotenzial gab.

Im Anschluss daran haben wir noch einmal geprüft, ob die Anzahl der immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3 oder mehr bei Patienten, für die wir Daten zur Baseline und zu 12 Monaten haben, unterschiedlich zu der Anzahl dieser Nebenwirkungen bei Patienten ist, für die wir solche Daten nicht haben. Hier haben wir festgestellt, dass die Zahl der Nebenwirkungen der Patienten, die von Lebensqualität berichtet haben, nicht unterschiedlich zu der ist, die dies nicht berichtet haben.

Die Quintessenz wäre, zu sagen: Natürlich gibt es diverse Limitationen. Diese haben Sie ja auch schon aufgezählt. Das ist absolut richtig. Es gibt aber zumindest einen gewissen Hinweis darauf, dass die Lebensqualität durch die schweren immunvermittelten Nebenwirkungen nicht eingeschränkt sein kann.

**Frau Dr. Wieseler:**

Wie gesagt: Dass Sie das hier nachgewiesen haben oder dass es auch nur einen Hinweis darauf gibt, würde ich auf Basis der Ausführung eben infrage stellen. Beim Gruppenvergleich gibt es eben eine Unsicherheit bezüglich der Lebensqualität. Sie haben einfach nur keinen Effekt festgestellt. Mit „keinen Effekt“ haben Sie erst einmal gar nichts nachgewiesen.

**Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):**

Ja, wobei es bei den meisten Dimensionen in diesem Fragebogen eben einen leichten Vorteil für die IPI-Gruppen gab. Insgesamt war es aber bis auf einen Punkt eben nicht überlegen.

Es ist aber absolut richtig: Die Abwesenheit von Evidenz ist nicht der Beweis, dass Gleichheit vorliegt. Rein statistisch-mathematisch ist das also absolut korrekt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Müller.

**Herr Müller:**

Können Sie vielleicht noch einmal erläutern, was unter diesen immunvermittelten schweren bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verstehen ist und worin sie sich von dem unterscheiden, was wir zum Beispiel aus der Interferon-Therapie kennen?

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Gerne. - Aus der Interferon-Therapie kennen wir vor allem die sogenannten Flu-like Symptoms oder auch die psychologischen Nebenwirkungen. Der Ansatzpunkt der Immuntherapie Ipilimumab unterscheidet sich davon wesentlich, und zwar dadurch, dass der Wirkmechanismus, die T-Zell-Antwort, eingreift. Das heißt, es findet eine ungerichtete Stimulierung des Immunsystems statt, indem sich das Immunsystem selber das Ziel sucht. Das heißt, es kann vorkommen - das ist mit dem Ipilimumab auch assoziiert -, dass sich das Immunsystem manchmal auch gegen eigene Systeme richtet.

Das sind Nebenwirkungen, die sich potenziell gegen alle Organe richten können. Das haben wir vor allem im gastrointestinalen Trakt, in der Haut und manchmal auch im endokrinen System bzw. in der Hypophysitis oder ähnlichen Organsystemen gesehen. Das Gute daran ist, dass wir diese immunvermittelten Nebenwirkungen mit immunsystemschwächenden Medikamenten zum Großteil behandeln können, und zwar mit Cortikosteroiden oder anderen immunsupprimierenden Substanzen.

Reicht Ihnen das als Erklärung dafür?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich glaube, dass man deutlich machen muss, dass das eine andere Klasse von Medikamenten ist. Interferon ist für uns ein schwieriges Medikament gewesen. Es ist zwar gut gewesen, weil es beim malignen Melanom das einzige Medikament war, das die Überlebenszeit ein bisschen zu verlängern schien, aber sowohl beim normalen als auch beim pegylierten gab es bei den Patienten Abbrechraten von bis zu 30 Prozent, weil sie das Medikament nicht ausgehalten haben. Unter anderem sind schwere, ganz dunkle Depressionen aufgetreten.

Mit Ipilimumab zeigt sich ein völlig anderes Bild. Das ist im Grunde eine übergeordnete Diskussion und betrifft ja auch die vorherigen onkologischen Medikamente. Ich fände es wichtig, wenn wir zwischen Nebenwirkungen, die sozusagen unvermeidbar, schicksalhaft, langfristig sind - hier müsste ich zum Beispiel eine schwere Polyneuropathie einordnen -, und Nebenwirkungen, die fassbar, erkennbar und behandelbar sind, unterscheiden würden. Die Autoimmunphänomene hier scheinen mir in die zweite Kategorie hineinzugehören.

Die Kollegen, die behandeln, sagen, dass wenn sie wissen, dass Diarrhö und Gastroenteritis auftreten, eine frühe Behandlung eine Möglichkeit ist, diese schweren Nebenwirkungen zu vermeiden. Das heißt, es ist nicht gottgegeben, schicksalhaft oder etwas, woran jemand sterben muss oder wegen jemand den Rest seines Lebens im Rollstuhl verbringen muss, wie zum Beispiel bei Taxan-Nebenwirkungen oder Ähnlichem. Das scheint hier etwas anderes zu sein.

Das ist für Sie schwierig, zu fassen, weil hier eine Lernkurve einfließt, die in der ersten Studie nicht enthalten sein kann. Ich fände es aber wichtig, wenn wir auch in Zukunft bei der Abwägung zwischen dem Nutzen und den Nebenwirkungen die Kategorien „Erkennbar behandelbar“ und „Irreversibel und erheblich lebensqualitätsbeeinträchtigend“ voneinander trennen würden. Das scheint mir wichtig zu sein.

Ich weiß inzwischen von zwei Patienten, die Hypophyseninsuffizienzen gehabt haben. Diese sind aber, wenn man die Patienten rechtzeitig darauf untersucht, vorher erkennbar. Auch eine schwere Kolitis ist erkennbar und frühzeitig behandelbar, wenn Diarrhö als Kennzeichen gilt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. - Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Ich habe ein grundsätzliches Problem bei der Bewertung der Nebenwirkungen und bitte Sie, mir hier zu helfen.

Ich kann gut nachvollziehen, dass Sie sagen: Dieses Vakzin gp100 hat offensichtlich keinen Effekt hinsichtlich der Wirksamkeit gezeigt. - Wenn ich mir aber die Baseline-Daten zum Beispiel aus der Publikation von Hodi anschau, dann sehe ich immerhin, dass unter der Vakzine 97 Prozent aller Patienten Nebenwirkungen hatten. Das ist also in etwa die gleiche Rate wie unter Ipilimumab. Man muss dabei sagen: 78 bis 80 Prozent wurden als arzneimittelbedingte Nebenwirkungen eingestuft.

Wenn man das richtig liest, dann erkennt man, dass es wohl keine placebokontrollierte Studie zu dieser Vakzine gibt, die mir wirklich hilft, zu sagen, welche Nebenwirkungen Vakzine-assoziiert sind. Die Frage ist also: Bewerte ich Ipilimumab in Bezug auf die Nebenwirkungen eventuell zu gut, weil das Nebenwirkungspotenzial der Vakzine so hoch ist?

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Danke. - Es ist richtig: Auch gp100 ist ein Vakzin gewesen. Das war ein experimentelles Vakzin, das vor allem an der Hauteinstichstelle Nebenwirkungen gezeigt hat, und es gab Reaktionen auf das Vakzin. Es ist absolut richtig, dass es nicht keine Nebenwirkungen gezeigt hat, aber es hat natürlich nicht dieselbe Art von Nebenwirkungen wie das Ipilimumab gezeigt. Wir sehen aus den Sensitivitätsanalysen, dass dieser Unterschied durchaus so einberechnet wurde.

Ich hoffe, Sie können dem folgen.

**Frau Dr. Grell:**

Aber Sie stimmen mir zu, dass eine direkte Evidenz nicht vorhanden ist? Um das einzuschätzen, bräuchte man ja eine placebokontrollierte Studie.

**Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):**

Was zumindest schon da ist, ist auf der einen Seite der Arm „Ipilimumab mit gp100“ und auf der anderen Seite der Arm „gp100 alleine“, sodass der relative Effekt dadurch ja schon abschätzbar ist, zumindest in Bezug auf die schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Das gilt nicht hinsichtlich der leichten Nebenwirkungen, weil in der Onkologie sicherlich bei 98 bis 99 Prozent der Patienten irgendeine Nebenwirkung auftritt.

Man kann aber schon davon ausgehen, dass gp100, wenn es schon keine große Wirksamkeit hat, üblicherweise auch keine schweren Nebenwirkungen aufweist, sodass man hier, wenn man diese zwei Gruppen vergleicht, in Bezug auf den relativen Effekt schon davon ausgehen kann, dass man eine placebokontrollierte Studie hätte.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:**

Auf das Thema bin ich eben auch gestoßen, vor allem bei der Bewertung der Fachinformationen.

Für mich stellt sich jetzt einfach einmal die Frage: Warum haben Sie das überhaupt mit dem gp100 gemacht? Sie hätten das ja nur einmal mit „Plus Placebo“ und einmal mit „Placebo alleine“ durchführen können. Dann hätten Sie den ganzen Ärger nicht gehabt. Dass Sie die Studie in dieser Form dreiarbig durchgeführt haben, hat Ihnen ja offensichtlich mehr Probleme gemacht als Vorteile gebracht. Es gibt ja zum Teil schwere Nebenwirkungen, die Sie aber nur in dem Arm „Ipilimumab mit gp100“ gefunden haben. Zumindest erwähnen Sie diese ja auch in der Fachinformation.

Die nächste Frage für mich ist: Ist es wirklich zwingend, dass sie in der Fachinformation mit aufgeführt werden müssen, wenn sie nur in der Kombination mit gp100 aufgetreten sind? Es verwirrt ja ein wenig, dass man bei den neurologischen Nebenwirkungen schwere Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen findet, zu denen es nur mit gp100 gekommen ist.

Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, ob es einfach aufgrund der kleinen Zahl in der einen Gruppe Nebenwirkungen gab und in der anderen nicht. Dann müsste es ja auch den gegenläufigen

Effekt gegeben haben, dass Sie nämlich in der Gruppe „Mit gp100“ die Nebenwirkungen nicht gefunden haben, die es in der Gruppe „Ohne gp100“ gab.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Es war ja eine 3:1:1-Randomisierung. Zur Geschichte des Studiendesigns gibt es natürlich eine Vorgeschichte. Dabei geht es um ein präklinisches Modell.

Allerdings reden wir hier über eine Studie, die sich als positiv erwiesen hat. Es ist richtig, dass auch Nebenwirkungen aufgetreten sind, aber durch die 3:1:1-Randomisierung kann das durchaus auch eine statistische Gegebenheit sein.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Günther.

**Frau Günther:**

Ich habe im IQWiG-Nutzenbericht gesehen, dass auch in dem Arm „gp100“ zu 3 Prozent schwere immunvermittelte Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wie ist das zu werten, wenn es im Prinzip nur an der Einstichstelle Irritationen gegeben hat?

**Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb):**

Es treten natürlich auch schwere Nebenwirkungen auf. Das passiert in 3 Prozent der Fälle. Wenn man das damit vergleicht, was im Arm „IPI+gp100“ auftritt, wenn man also diese zwei Gruppen miteinander vergleicht, dann kann man das Sicherheitsprofil ganz gut überschauen, wie ich es eben ja auch schon erklärt hatte.

Man kann eben nicht ausschließen, dass Nebenwirkungen auftreten. Als Vakzin kann gp100 natürlich auch schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Die Frage ist, wie hoch der Prozentsatz ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Günther noch einmal

**Frau Günther:**

Dann wäre es also sinnvoller, die beiden Therapiearme mit Ipilimumab bei den Nebenwirkungen getrennt voneinander zu betrachten.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Sie sprechen an, dass man die Arme aufgrund dessen nicht poolen sollte. In der Sensitivitätsanalyse haben sie sich natürlich nicht als groß unterschiedlich herausgestellt. Von daher ist das Pooling auch akzeptabel.

**Frau Dr. Grell:**

Ich kann Ihnen nicht ganz folgen, dass die schweren Nebenwirkungen damit nicht assoziiert sind. Ich komme wieder auf die Publikation zurück. Danach waren es 40 Prozent bei Grad 3 und 6 Prozent bei Grad 4. Das liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Ipilimumab-Gruppen.

Man fragt sich nach der Plausibilität und könnte jetzt natürlich in zwei Richtungen spekulieren. Offensichtlich gibt es keine Verstärkung der Nebenwirkungen durch das Ipilimumab plus Vakzin; das ist richtig. Wie viele Nebenwirkungen mehr es unter der Vakzine bei einer Best Supportive Care gibt, bleibt aus meiner Sicht aber noch offen.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Das ist ganz richtig, Frau Grell. Wir hätten die Daten sehr gerne dargebracht. Eine ideale Studie, um hier sicher zu sein, wäre ja eine gp100-Studie gegen Placebo. Sie liegt zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Das haben wir festgestellt, und das hat auch Herr Crosby mit seinem Cochrane Review festgestellt.

Man kann sagen: Es gab eine historische Begründung dafür, dass man geglaubt hat, dass man diesen Patienten in einem Therapiegebiet, in dem es nichts anderes gab, durch das Vakzin eine zusätzliche Chance geben könnte. Deswegen hat man die Studie damals so aufgelegt.

Wir haben heute keine besseren Evidenzen. Wir sehen: Mit den Sensitivitätsanalysen, die wir zusätzlich zu dem, was wir den Zulassungsbehörden vorgelegt haben, hier für das Dossier erstellt ha-

ben, konnten wir ausmitteln bzw. zeigen, dass es keine Signifikanzen im Unterschied gibt, und können wir zumindest Daten darbringen, die für eine Zusatznutzenbewertung herangezogen werden können. Dass das nicht ideal ist, steht außer Frage. Wir hätten es gerne anders.

Wir können aufgrund anderer Studien natürlich auch noch historische Vergleiche heranziehen. Sie haben gesehen: Wir haben die Arbeiten von Herrn Eisen und seiner Gruppe und von anderen sowie die wenigen placebokontrollierten Studien, die man im Anwendungsgebiet findet, herangezogen. Obwohl es hier tatsächlich eindeutig Placebo- bzw. Best-Supportive-Care-Arme gab, traten hier schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen auf.

Das ist die Situation, die sich darstellt. BMS und Medarex haben natürlich niemals gp100 zu einer Zulassung bringen wollen, weil wir gesehen haben: Das, was vielversprechend vorlag, hat sich nicht bestätigt. Somit ist das heute auch nichts, was die Patienten belasten oder fördern kann.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:**

Warum haben Sie ein Randomisierungsschema von 3:1:1 gewählt? Haben Sie das getan, weil Sie vorab gedacht haben, dass Sie am meisten davon haben? Das hat sich aber eben gar nicht bestätigt.

Eigentlich hat sich sogar eher bestätigt, dass Sie weniger davon haben. Auch das ist sicher nicht signifikant, aber eigentlich haben Sie sogar eher mehr Nebenwirkungen. Statistisch signifikant ist es nicht, aber aus Ihrem Beipackzettel geht es hervor. Dort haben Sie Nebenwirkungen aufgeführt, bei den anderen hatten Sie keine.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Die Vorgeschichte, die ich vorhin angedeutet habe, war, dass sich im präklinischen Modell, und zwar im Maus-Modell, gezeigt hat, dass sich bei einer Kombination von einem Vakzin - das war ein anti-GM-CFS-Vakzin - mit dem anti-CTLA-4 - das ist ein Homolog des Ipilimumabs - eine sehr gute Tumorreduktion gebildet hat, während die anti-CTLA-4 alleine oder das Vakzin alleine keinen Effekt gehabt haben.

Daraufhin hat Medarex diese Studie konzipiert. Man hat gesagt: Das muss mit einer Vakzinierung zusammen besser funktionieren, und zwar zusammen mit dem gp100 als damals beststudiertem Tumorpeptidvakzin. Darum hat man diese Randomisierung von 3 im Kombinationsarm versus 1 und 1 in den Einzelarmen durchgeführt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das hat sich so nicht bestätigt.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Das Tiermodell hat sich hier in der Tat nicht bestätigt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. - Gibt es weitere Wortmeldungen? - Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Nur ganz kurz: Von unserer Seite aus, rein wissenschaftlich gesehen, ist das Studiendesign nicht perfekt, weil wir den Eindruck haben, dass dem Ipilimumabarm durch die Zugabe von gp100 geschadet wurde. Wenn man sich die Daten genau anschaut, dann sieht man, dass die Remissionsraten in dem Doppelarm signifikant niedriger sind als im Ipilimumabarm alleine. Das heißt, dass es hier möglicherweise einen Immunescape gibt, dass es also unter Ipilimumab durch die Zugabe von gp100 zu einem Wirksamkeitsverlust kommen kann.

Das heißt potenziell, dass der positive Effekt durch diese Kombination unterschätzt wird. Das ist nachträglich nicht änderbar. - Es ist nicht ein perfektes Design.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Das lassen Sie jetzt so stehen?

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Das lassen wir an dieser Stelle genau so stehen. Wie eben gesagt: Wir hätten es gerne anders, aber es liegt nicht besser vor.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Danke. - Bitte schön, Frau Urban.

**Frau Dr. Urban:**

Haben Sie aufgrund der Ergebnisse, die sich bezogen auf gp100 ergeben haben, vor, im Hinblick auf das maligne Melanom weitere Studien mit Ipilimumab ohne dieses Vakzin durchzuführen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Das Vakzin wird nicht weiterentwickelt; das ist richtig. Es liegt uns aber am Herzen, weiter zu studieren, wie wir das Medikament - Ipilimumab - noch verbessern können. Dazu gibt es einige Studien. Es geht dabei um andere Dosen, um Kombinationen und um Sequenzen mit anderen Therapien. Wir entwickeln Ipilimumab also weiter, um festzustellen, wie wir den Patienten am Schluss eine optimale Behandlung geben können.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Müller.

**Herr Müller:**

Gehört dazu auch die First-Line beim Melanom?

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Wir studieren jetzt - auch gemäß der Registrierungsauflage - die Gabe von 10 Milligramm versus der Gabe von 3 Milligramm. Innerhalb dieser Studie befinden sich auch First-Line-Patienten. Das heißt: Ja, First-Line wird dort auch studiert.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Heckermann.

**Herr Heckermann:**

Ich muss doch noch einmal zu dem nachfragen, was Sie zum Thema Immunescape gesagt haben.

Das würde ja bedeuten, dass zwei Wirkstoffe, die eigentlich in die richtige Richtung wirken, in der Addition eher weniger bringen als der einzelne Wirkstoff. So habe ich das jetzt verstanden.

Wenn das so ist, dann habe ich mit dem Studiendesign natürlich noch einmal ein Problem, weil es dann ja sein könnte, dass der zweite und der dritte Arm doch nicht gut vergleichbar sind, weil man bezogen auf den dritten Arm, bei dem es alleine gegeben wird - ohne Ihr Präparat -, vielleicht davon ausgehen könnte, dass das gp100 doch etwas bringt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Das, was Herr Professor Wörmann angesprochen hat, ist richtig: Die Ansprechraten waren leicht unterschiedlich, aber signifikant. Bezüglich des Überlebens war es nicht statistisch signifikant verschieden.

Klassische Ansprechraten entsprechend den modifizierten WHO-Kriterien werden einer Immuntherapie wie dem Ipilimumab nicht gerecht. Deshalb scheint es uns nicht angemessen, das in diesem

Falle genau so zu vergleichen. Wir sehen aber mit herkömmlichen Kriterien einen Unterschied; das ist richtig. Dieser ergibt sich aber nicht bezogen auf das Überleben.

**Herr Heckermann:**

Ich wollte damit nur sagen, dass es dann doch nicht ausgeschlossen ist, dass ein direkter Vergleich Ihres Präparats mit „Ausschließlich Placebo“ dazu führen kann, dass der Vorteil geringer ist als hier dargestellt. Das wäre doch rein theoretisch möglich.

Sie sprechen von der Überlastung des Systems, bei der die eigentlich positive Wirkung praktisch zu einem Ausfall führt. Das könnte man sich dann doch auch so erklären. Oder ist das falsch?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Wörmann.

**Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Nur ganz kurz: In der Studie waren die Remissionsraten im Ipilimumab-Monoarm verglichen mit denen im Peptid-Arm höher. Das erklärt das Escape-Phänomen.

Es gibt eine Studie aus 2011 über Interleukin-2 plus gp100 randomisiert, die auch im „New England Journal“ publiziert wurde. Dabei kam heraus, dass Interleukin-2 plus gp100 wirksamer ist als Interleukin-2 alleine. In der Kombination ist gp100 also besser.

Im selben Jahr - fast zeitgleich publiziert - gab es noch eine andere Studie, und zwar über Dacarbazin plus Ipilimumab und Chemotherapie plus Ipilimumab. Das ist besser als die Chemotherapie alleine.

Das ist also schon eine Weiterentwicklung.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Aber das ist jetzt irrelevant, weil wir Ipilimumab als Monotherapie zugelassen haben.

**Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ja, aber die Frage ist, wie die Weiterentwicklung aussieht.

**Frau Dr. Grell:**

Ja.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Gibt es weitere Fragen? - Herr Neugebauer, wir haben jetzt die Diskussion zu diesem Punkt geführt. Wollen Sie eine weitere Diskussion führen?

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Wenn Sie keine weiteren Fragen haben, dann nicht. Aus meiner Sicht haben wir von unserer Seite aus die relevanten Punkte vorgebracht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Müller und Frau Grell haben doch noch Fragen.

**Herr Müller:**

Sie haben ja angesprochen, dass wir hier eine Lernkurve haben. Wie ist denn jetzt Ihre Erfahrung nach den ersten Monaten? Welche Ärzte sollten das machen? Welche Lernkurve wird gebraucht? Vielleicht können Sie das aus Ihrer Sicht einmal darstellen. Von den Klinikern hätte ich auch gerne eine Einschätzung dazu.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Ich fange an und gebe dann gerne weiter.

Die Fachinformation ist hier ganz eindeutig: Die Therapie mit Ipilimumab sollten erfahrene Ärzte durchführen. Dadurch, dass in Deutschland ein sehr großes Compassionate-Use-Programm angeboten werden konnte, gibt es viele Ärzte und viele große Zentren, die Erfahrungen haben. Wir sehen heute, dass etwa 60 Prozent der Patienten von Dermatoonkologen und etwa 40 Prozent von Hämatatoonkologen behandelt werden.

Die Erfahrungen, die wir machen und erwarten, sind keine großen Geheimnisse. Hier gibt es auch Vorschriften gemäß den Zulassungsaufgaben. Dort sind unter anderem die zusätzlichen Kommunikationsmaterialien aufgeführt. Wir haben sicherzustellen, dass sie dem Behandler bzw. der Behandlerin bei der Therapie vorliegen. Daneben ist die Auflage eines Surveys zu nennen. Wir müssen prüfen können, ob das geschehen ist. Das ist der formale Rahmen.

Den anderen Rahmen hat Patrick Garcia - ASCO - kurz geschildert. Dazu, was Ärzte uns schildern, übergebe ich, wie Sie vorgeschlagen haben, an Herrn Wörmann.

An den Studiendaten im Zeitverlauf sehen wir, dass die Nebenwirkungen weiterhin mehr oder weniger unverändert auftreten. Es gab auf dem ASCO gerade eine Publikation des Programms und über die großen deutschen Zentren. Danach traten immunvermittelte Nebenwirkungen bei gut 10 Prozent auf.

Man sieht im Zeitablauf aber, dass ein immer sichererer Umgang mit der Behandlung geschildert wird. Das wird sich entsprechend fortsetzen - auch bezogen auf Abklingraten usw.

Natürlich muss man immer unterscheiden. Wir können die Verläufe nur in Studien dokumentieren, und zur Nachbeobachtung laufen diese in Deutschland zurzeit nicht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Wörmann.

**Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Es ist eigentlich keine Ergänzung. Sie hatten mich beim letzten Mal schon einmal gefragt, wer behandeln darf. Ich habe gesagt: Der, der das kann.

Ob er es kann, ist leider immer auch eine Frage der Selbsteinschätzung. Wenn ein Medikament frei verfügbar ist, dann gibt es natürlich immer Leute, die meinen, sie müssten für ihre eigene Lernkurve sorgen, und das ist schrecklich. Ich kann das nicht ändern. Ich weiß natürlich, dass hochversierte Dermatoonkologen und auch internistische Onkologen das machen.

So gesehen kann man das Medikament nur schlechtreden, damit es als schwierig gilt. Das ist es aber nicht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Ich habe noch eine ganz andere Frage, nämlich zu den Patientengruppen.

Wenn ich die Zulassung richtig verstehe, dann erfolgte sie ja für nicht resezierbare, metastasierte Erkrankungsstadien - und dann kommt - oder metastasiertes Melanom. Sie haben ja Patienten, die nicht resezierbare Metastasen hatten, in die Studien nur eingeschlossen, sodass Vergleichsdaten zur Resektion eigentlich fehlen. Ist das korrekt?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Slawik.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Sie sprechen den Zulassungsumfang an. Wir haben uns bemüht, im Dossier darzustellen, wer aus unserer Sicht die Zielpopulation ist. Aus unserer Sicht kann die Zielpopulation natürlich nur die sein, für die wir Daten vorliegen haben. 97 Prozent der Patienten in der Studie sind metastasiert und schwerwiegend metastasiert. Für diese haben wir auch die Zielpopulationsgröße dargestellt.

Der Wortlaut, den die CHMP sicherlich sehr sorgfältig gewählt hat, geht darüber hinaus. Wir können - das haben wir uns im Dossier auch bewusst nicht angemaßt - für diese Patienten natürlich keine Evidenzen herausstellen, weil wir sie nicht haben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Es gibt ja viele Fragen, die hier offen sind. Mich bewegt auch die Re-Therapie sehr. Das ist ja laut Fachinformation nicht ausgeschlossen. In den Studien wurden ja auch einige re-behandelt. Diese würden Sie aber auch nicht als Patienten mit Zusatznutzen ansehen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Innerhalb der Studie war die Zahl der re-induzierten Patienten, wie wir sie nennen, relativ gering. Aufgrund dessen hat uns das CHMP, die EMA, dies so auch nicht zugesprochen.

Selbstverständlich gehört das zu den Sachen, an denen wir weiterhin forschen und Studien durchführen werden, um zu schauen, was die beste Therapie danach ist. Die Patientenzahlen, die uns jetzt vorliegen, sind zu gering, um eine genaue Konklusion zu treffen. Was wir in den bisherigen Fällen gesehen haben, ist, dass es sehr vorteilhaft sein könnte. Aber das müssen wir natürlich erst noch durch Studien belegen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wörmann.

**Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich finde die Resektion ein extrem wichtiges Thema, weil es eine kleine Gruppe von Melanom-Patienten ist, die wahrscheinlich kurativ behandelt wird, aber nicht in der Zweitlinie. Das sind die, die in der Erstlinie entdeckt werden. Ich glaube, in diesem Fall ist es keine Vergleichsgruppe, aber sonst ist das Thema relevant.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Teupen.

**Frau Teupen:**

Ich habe noch eine Frage an Frau Slawik zu ihrer Antwort auf die Frage von Herrn Müller zur qualitätsgesicherten Anwendung. Sie sprachen - ich habe es mitgeschrieben - von Kommunikationsstrukturen und von Surveys mit Auflagen. Dazu finde ich aber nichts in der Fachinformation. Ist das richtig?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Slawik.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Sie finden das im EPA. Das sind die von uns vorgelegten zusätzlichen Anforderungen an das Risikominimierungsprogramm. Es ist in der Onkologie inzwischen üblich, dass man sich als Hersteller weit verpflichtet, Unterlagen beizubringen bzw. gesonderte Programme anzubieten.

In Abstimmung mit dem CHMP, der EMA, gibt es Kommunikationsmaterialien für den Arzt und für das medizinische Fachpersonal und darüber hinaus auch Weiterzugegebenes an den Patienten. Das sind Aufklärungsbroschüren darüber, welche Verantwortung den Patienten bei der Monitorierung seiner Nebenwirkungen selbst trifft.

Das ist in Deutschland über das Paul-Ehrlich-Institut und in Abstimmung umgesetzt worden. Seit dem ersten Tag, ab dem Ipilimumab als kommerzielle Ware in Deutschland vorhanden war, ist das auch mit jeder Packung aus dem Lager gegangen. Zusätzlich wird das von uns auf Anfrage abgegeben. Das heißt, das setzen wir genau so um, wie die Auflage war.

Ich hatte eben noch etwas angesprochen, das Sie nicht im EPA finden. Das haben wir unseren Unterlagen an den G-BA und das IQWiG aber beigelegt. Wir haben uns nämlich zusätzlich verpflichtet, den Erfolg dieser Kommunikationsmaterialien in Jahresfrist darzustellen. Es geht um die Fragen: Sind sie verständlich? Kommen sie an? Die Jahresfrist ist noch nicht um. Wir arbeiten gerade an diesem Survey. Weil das eine Zulassungsaufgabe ist, können Sie sich sicher sein, dass wir das der EMA auch entsprechend vorlegen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Vielen Dank. - Frau Urban.

**Frau Dr. Urban:**  
Noch einmal zur Formulierung der Zulassung in der Fachinformation. Sie sagen selber, dass Sie die metastasierten Resezierbaren im Dossier selbst nicht adressieren. Geben Sie die Information, dass Sie hier keine Daten haben, auch an die Ärzte weiter? Das geht aus der Fachinformation nämlich nicht hervor.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Frau Slawik.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**  
Wir geben den Zulassungsumfang weiter. In den hinteren Kapiteln der Fachinformation ist ja die Studie beschrieben. Wenn der Arzt oder der Patient sie einsehen, dann erkennen sie, dass eindeutig dargelegt wird, welche Patienten behandelt wurden. Die Übertragbarkeit der Daten auf diese Population kann ich nicht abwägen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:**  
Sie sagten eben zu den Auflagen und zur Kommunikationsstrategie, dass Sie Ihr Kommunikationsmaterial auf Anfrage zusenden. So habe ich die Auflage nicht verstanden.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**  
Nein, dann habe ich mich nicht richtig ausgedrückt.

Der Mindestweg ist, dass dieses Material mit jeder Packung versendet wird. Wir stellen darüber hinaus sicher, dass das Material den Ärzten zusätzlich noch einmal zur Verfügung gestellt wird, sobald bei uns Ware bestellt wird. Zur Anfrage, die ich meinte: Wenn bei uns angefragt wird - sowohl telefonisch als auch über unsere Außendienststrukturen -, dann wird das natürlich darüber hinaus auch abgegeben. Außerdem können Sie davon ausgehen, dass das Thema „Behandlung der Nebenwirkungen“ auch Gegenstand von Symposia und Fortbildungsveranstaltungen ist.

Die Zulassungsaufgabe setzen wir so um, wie es verlangt wurde, nämlich durch die Abgabe mit der Substanz.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Vielen Dank. - Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**  
Es gibt bei den Behörden ja auch eine Diskussion über die Frage, ob das okuläre Melanom und das ZNS-Melanom biologisch vergleichbar sind oder nicht, ob man also die Ergebnisse aus der jetzigen Studie auf diese Patienten übertragen kann. Dazu würde ich gerne noch einmal Ihre Einschätzung hören, ganz unabhängig vom Zusatznutzen.

Zur zweiten Frage: Gibt es gegenwärtig negative Sicherheitssignale in Bezug auf die Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Sie sprechen aus Sicht der Medizin sehr interessante Patientenpopulationen, aber leider auch sehr schwerwiegende Erkrankungen an.

Im Rahmen dieser EHPs oder Compationate-Use-Programme wurden auch okuläre Patienten behandelt. Es gibt einige Arbeiten dazu, die gezeigt haben, dass es auch bei Patienten mit einem okulären Melanom einen Effekt gibt. Es wird natürlich weiter daran gearbeitet, auch diese Patientenpopulation weiter zu untersuchen.

Die Gesamtdaten über die Patienten mit einem okulären Melanom sind sehr gering. Es ist uns wichtig, dass wir hier potenziell helfen können. Wir haben es gesehen: Die Indikation ist auch für Patienten mit einem okulären Melanom vorhanden. Wir haben auch einige Daten ermittelt, aus denen Benefits hervorgehen.

Zu den hirnmetastasierten Melanompatienten: Wir haben hierzu bereits einige Studien durchgeführt. Sie stellen natürlich die sehr zentrale Frage, ob diese Patienten besondere Nebenwirkungen hatten. Innerhalb des gesamten Programms zu Hirnmetastasen konnten wir feststellen, dass keine ZNS-bedingten bzw. keine neuartigen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Das ist natürlich besonders bei einer Immuntherapie wie der mit Ipilimumab sehr wichtig. Dies konnten wir in diesen Studien glücklicherweise nicht sehen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:**

Werden Sie weitere Untersuchungen für Frauen über 50 Jahre durchführen? Es wird beschrieben, dass es dafür nur wenig Evidenz gibt und dass darüber nur wenige Aussagen gemacht werden, weshalb der Effekt unklar ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Garcia.

**Herr Garcia (Bristol-Myers Squibb):**

Sie sprechen einen Text in der Fachinformation und im EPA an. Das war keine Patientenpopulation, die prestratifiziert wurde und auf die die Power der Studie ausgerichtet wurde; das ist sehr richtig. Oft wird von der FDA oder der EMA verlangt, das darzustellen.

Innerhalb unserer Studie sind diese Patientenzahlen sehr gering. Das heißt, von daher ist es schwierig, das zu beurteilen. Allerdings konnten wir aus der Studie erkennen, dass sich das auf beide Gruppen, also unabhängig von Alter und Geschlecht, positiv ausgewirkt hat.

Vielleicht möchte Frau Slawik das noch ergänzen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Slawik.

**Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb):**

Frau Nahnauer, Sie fragten nach Studien, die wir gerade bezogen auf diese Population durchführen.

Die Zulassungsaufgabe einer Nachbeobachtungsstudie bezieht sich auch auf diese Patientengruppe. Es gibt hier auch deutsche Patienten und deutsche Zentren. Wir sind verpflichtet, das Patientenkollektiv innerhalb von 18 Monaten einzuschließen. Dann werden auch Daten vorliegen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. - Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Können Sie mir bei meinem Nichtwissen eventuell helfen? Epidemiologisch, okuläre Melanome, primäre ZNS-Melanome: Wie hoch sind die entsprechenden Zahlen ungefähr? Letzteres ist ja wohl eine absolute Rarität.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Zum okulären Melanom: Während es in den USA 5,1 Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner pro Jahr sind, sind es in Europa 6 bis 8 Neuerkrankungen auf 1 Million Einwohner pro Jahr.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - Herr Neugebauer.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Ich möchte noch einmal auf die Nebenwirkungen zurückzukommen und habe eine Frage dazu an Frau Wieseler.

Mich würde interessieren, wie die Nebenwirkungen in der Gesamtschau bei Ihnen eingestuft werden. Es geht um die Methode. Wie bewerten Sie vom IQWiG das? Gibt es eine Methode, die wir nachvollziehen können? Es geht mir um das Verständnis und darum, das ein bisschen griffig zu machen.

Vielleicht können Sie das netterweise einmal erläutern, weil ich mich hier ein bisschen schwertue. Es geht um die Abwägung. Wir haben versucht, herauszufinden, wie stark die Nebenwirkungen in dem Bereich gewichtet werden, und sind der Meinung: Aus der Therapie heraus sind sie managebar. Das ist ja schon eindeutig und mehrmals erläutert worden.

Ich sehe die Nebenwirkungen immer aus der Sicht des Patienten. Es geht zum einen um die Quality of Life, die wir dargestellt haben. Dazu haben Sie zurecht die Evidenz angeführt. Letztendlich spürt der Patient aber keine stärkeren Nebenwirkungen. Das ist für mich das Wichtigste. Der Patient steht im Mittelpunkt.

Auf der anderen Seite sind die aufgetretenen Nebenwirkungen managebar. Zumindest ist das die Rückmeldung aus der Therapie, die wir von den Ärzten bekommen. Das haben wir vorhin ja auch schon einmal gehört.

Deswegen würde mich interessieren, wie und nach welcher Methode Sie dies in Ihrer Bewertung und in der Gesamtschau letztendlich gewichten.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Die Diskussion über die Lebensqualität haben wir ja schon geführt. Darauf möchte ich nicht noch einmal eingehen.

Ob die Nebenwirkungen gut handelbar sind oder nicht, sehen wir in der Studie erst einmal nicht. Wir sehen in der Studie, dass die Nebenwirkungen auftreten. Auf diese Studiendaten stützen wir uns.

Unsere Methodik ist so, dass wir für jeden einzelnen Endpunkt - die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse und insbesondere auch die schweren und schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gehören dazu - feststellen, ob ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Wenn das der Fall ist, dann weisen wir diesem Effekt anhand einer Methodik, die wir in dem ersten Projekt der Bewertung von Ticagrelor beschrieben haben, ein Ausmaß zu.

Das heißt, wir nehmen zunächst eine Einschätzung des Ausmaßes, des Schadens in diesem Fall, auf Endpunktebene vor und stellen dann die Endpunkte mit ihren entsprechenden Ausmaßen gegenüber. Für die immunvermittelten und auch für die schweren und schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sehen wir ja sehr große Effekte. Nach unserer Methodik führen sie zu Schäden erheblichen Ausmaßes.

Das haben wir dem Nutzen erheblichen Ausmaßes gegenübergestellt. In der Abwägungsentscheidung für die Gesamtaussage sind wir dann dazu gekommen, dass wir diesen erheblichen Nutzen herabstufen möchten.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. - Ich glaube, damit haben wir alle Fragen ausdiskutiert. Wollen Sie noch ein Schlusswort sprechen, Herr Neugebauer?

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Nein. Es bleibt mir nur so viel zu sagen: Ich bedanke mich für die Diskussion heute und denke und hoffe, dass wir alle Fragen beantworten konnten, die Sie bewegt haben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ja.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Aus unserer Sicht haben wir versucht, die Fragen nach bestem Wissen und Gewissen zu beantworten. Über die Daten, die angesprochen worden sind, können wir gerne noch einmal diskutieren. Weiteres habe ich dem nicht hinzuzufügen.

Ich bedanke mich für die freundliche Atmosphäre.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. - Ich bedanke mich auch bei Ihnen für Ihr Kommen und bitte nochmals um Verständnis für die Verzögerung.

Ich wünsche allen hier noch einen guten Nachmittag in Berlin oder wo auch immer Sie ihn verbringen.

Damit schließe ich diese Anhörung. Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung: 15.22 Uhr)

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Indikation für die Recherche: *malignes Melanom*

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „malignes Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 23.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 95 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 11 Quellen eingeschlossen. Durch eine weitere Handrecherche wurden 3 zusätzliche Hinweise zu möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien anderer Organisationen identifiziert und eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Aus vorliegenden Publikationen ergeben sich als meist verbreitete und beschriebene Therapie im metastasierten Stadium die Mono-Chemotherapie mit Dacarbazin. Hierzu liegt keine Evidenz aus RCTs hinsichtlich des Überlebens (overall survival oder als progressive free survival) im Vergleich zum „best supportive care“ vor.

Cochrane Reviews	
<p><b>Crosby T et al.</b> Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.</p>	<p>Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine RCTs vorhanden</li> </ul>
<p><b>Sasse AD et al.</b> Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.</p>	<p>Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie</li> <li>• increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate</li> </ul>

	and toxic effects were increased
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NHS, 2006.</p>	<p>“Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. best supportive care. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival</li> </ul>
<b>Leitlinien</b>	
<p><b>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).</b> Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.</p> <p><b>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.</b> Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.</p> <p><b>SIGN.</b> Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.</p> <p><b>Marsden JR et al.</b> Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (die Qualität/Methodik der Empfehlungen ist nicht nachvollziehbar).</li> <li>Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II). Es werden lediglich Responderaten benannt. Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer.</li> <li>Empfehlung: Pateinten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C).</li> <li>Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A).</li> <li>Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon Alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A).</li> <li>U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Re-</li> </ul>

<p>Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.</p>	<p>vised, Recommendations for metastatic disease: Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</p>
<p><b>Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonstige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews</b></p>	
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.</p> <p><b>Lui P et al.</b> Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.</p> <p><b>Garbe C et al.</b> Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.</p> <p><b>Larkin J, Gore M.</b> Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.</p> <p><b>Nashan D et al.</b> Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. J Eur Acad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genannter Standard-Comparator: Best supportive care</li>   <li>• Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms</li> <li>• Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie-Kombinationen</li> <li>• Autoren BMS finanziert!</li>   <li>• Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie-Kombinationen</li>   <li>• Keine Evidenz für Nutzen einer Chemotherapie im Vgl. zu „best supportive care“</li> <li>• In Anbetracht der moderaten Nebenwirkungen kann eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.</li> <li>• Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie</li> </ul>

<p>Dermatol Venereol 2007; 21 (10): 1305-18.</p> <p><b>Quirt I et al.</b> Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Oncologist 2007; 12 (9): 1114-23. / <b>National Horizon Scanning Centre.</b> Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007.</p>	<p>7; 8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goldstandard Dacarbazin</li> <li>• Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence indicates that single-agent TMZ has a similar efficacy and toxicity profile to DTIC,</li> <li>• addition of IFN to temozolomide resulted in higher response rates; survival was similar for both treatments, combination was associated with higher toxicity</li> </ul>
---	--

- **Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie**

## 6. Medline/PubMed am 23.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Major Topic]	4298
#2	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	51
#3	Search "lomustine"[Supplementary Concept]	1623
#4	Search "dacarbazine"[Supplementary Concept]	3972
#5	Search (((("ccnu"[Title/Abstract]) OR "ceenu"[Title/Abstract]) OR cecenu[Title/Abstract]) OR "belustine"[Title/Abstract]) OR "lomustine"[Title/Abstract]	1798
#6	Search (((((((("biocarbazine"[Title/Abstract]) OR "decarbazine"[Title/Abstract]) OR "deticene"[Title/Abstract]) OR "dimethyl imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "dtic"[Title/Abstract]) OR "dimethyl triazeno imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "icdt"[Title/Abstract]) OR "dacarbazine"[Title/Abstract]	2276
#7	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	6936
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR "malignant melanoma"[Title/Abstract]	66024
#9	Search (#7) AND #8	1479
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	14

#2 → Dokumente komplett in Datenbank

#10 → 12 Dokumente noch importiert

## 7. Cochrane Library am 23.03.2011

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees	908
#2	(melanoma):ti,ab,kw	1629
#3	(#1 OR #2)	1629
#4	(Dacarbazine):ti,ab,kw or (Biocarbazine):ti,ab,kw or (Decarbazie):ti,ab,kw or (Deticene):ti,ab,kw or (Dimethyl Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw	558
#5	(Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw or (DTIC):ti,ab,kw or (ICDT):ti,ab,kw	221
#6	(Lomustine):ti,ab,kw or (Belustine):ti,ab,kw or (CCNU):ti,ab,kw or (Cecenu):ti,ab,kw or (CeeNU):ti,ab,kw	553
#7	(#4 OR #5 OR #6)	1105
#8	(#3 AND #7)	289
#9	(#8), from 2005 to 2011	54
#10	(#1 OR #2):ti,ab,kw , from 2005 to 2011	7

#9: Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2]

#10: auf CR beschränkt → von 7 keine neuen relevanten Dokumente

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 95 Quellen.

### Literatur:

**Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).** Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.

[http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=476](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=476), Zugriff am 25.03.2011.

**Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.** Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.

<http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp111.pdf>, Zugriff am 16.03.2011.

**Crosby T, Fish R, Coles B, Mason M.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.

**Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R.** Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.

**Larkin J, Gore M.** Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.

**Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR.** Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33 (8): 665-80.

**Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C.** Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163 (2): 238-56.

**Nashan D, Muller ML, Grabbe S, Wustlich S, Enk A.** Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 (10): 1305-18.

**National Horizon Scanning Centre.** Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1182/1688.f7e6b8c4e1515c8735800711f434f73d.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NICE, 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28907/28907.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/53378/53378.pdf>, Zugriff am 15.03.2011

**Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M.** Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1114-23.

**Sasse AD, Sasse EC, Clark Luciana GO, Ulloa L, Clark Otavio AC.** Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1): CD005413.pub2.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edinburgh: SIGN, 2003. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign72.pdf>, Zugriff am 30.03.2011.