



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Ipilimumab

Vom 5. Juni 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	18
6. Anhang	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren.....	32
1. Bewertungsgrundlagen	32
2. Bewertungsentscheidung.....	33
1. Bewertungsentscheidung.....	33
1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
1.2 Nutzenbewertung	33
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.1.4 Therapiekosten	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	40
5.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	101
5.3	Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	137
5.4	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	150
5.5	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	170
5.6	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	175
5.7	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH.....	181
5.8	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	185
5.9	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	192
D.	Anlagen.....	203
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	203
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	225
3.	Addendum des IQWiG	241
	Addendum vom 26.03.2014	241
	Addendum vom 16.05.2014	255

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 G-BA 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

Der Wirkstoff Ipilimumab wurde am 1. August 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Entsprechend der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) war der maßgebliche Zeitpunkt zur Vorlage des Dossiers der 1. Februar 2012. In seiner Sitzung am 2. August 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ipilimumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen. Am 31. Oktober 2013 hat Ipilimumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Dezember 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet (Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008), ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3

Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.“

[Aufhebung der Beschränkung auf Patientinnen/Patienten, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben]

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus den in Abschnitt 2.1 dargestellten Erwägungen hat der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Ipilimumab bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ist Dacarbazin

wie folgt gefasst:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanomen ist
 - für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin
 - für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der 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 im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist

- für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin
- für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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.

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

Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:

Zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sind Dabrafenib (BRAFV600-Mutation-positives Melanom), Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Vemurafenib (BRAFV600-Mutation-positives Melanom) zugelassen.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem 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, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, 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. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

- Zu 3. Im Anwendungsgebiet Melanom liegen drei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Für Ipilimumab liegt für vorbehandelte Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care vor (Beschluss vom 2. August 2012; auf 5 Jahre befristet). Der Beschluss zu Ipilimumab bezieht sich auf bereits vorbehandelte Patienten; Ipilimumab kommt daher sowie auch aufgrund der Befristung des Beschlusses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für Vemurafenib zur Behandlung des BRAFV600-Mutation-positiven Melanoms wurde am 6. September 2012 ein auf ein Jahr befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst. Die erneute Bewertung von Vemurafenib ergab die Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014) ohne Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.

Für Dabrafenib zur Behandlung des BRAFV600-Mutation-positiven Melanoms ist ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib nicht belegt (Beschluss vom 3. April 2014). Da sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend erwiesen hat, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können, wurde der Beschluss auf dreieinhalb Jahre befristet. Dabrafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Des Weiteren liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Dieser Beschluss hat keine Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Melanom zu bestimmen.

In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.

Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Ipilimumab auch berücksichtigt werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.

Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorge-

legt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.

Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.

Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.

Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität er-

reicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.

Vergleich gegenüber der modellierten Prognose

Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. gegenüber Dacarbazin, für das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.² entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Die vorliegenden Daten sind zum Nachweis des Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht geeignet.

Morbidität

Es liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Krankheitssymptomatik vor.

Lebensqualität

Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Dieser wurde auf der Ipilimumab-Seite nur in den Studien MDX010-20 und CA184-022 erhoben und den Ergebnissen für Dacarbazin (Studie CA184-024) gegen-

² Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

über gestellt. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte, des sehr geringen Anteils der berücksichtigten Patienten und dem nicht adjustierten indirekten Vergleich liegen keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt „Lebensqualität“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.

Nebenwirkungen

Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Nebenwirkungen“ zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Ipilimumab-Seite nur die Daten aus den prospektiven Studien heran, da retrospektiven Studien nicht nach den strengen Richtlinien von RCTs durchgeführt werden und daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Der Vergleich der Gesamtraten liegt nur als direkte Gegenüberstellung (nicht-adjustiert) vor und lässt daher keine vergleichenden Aussagen zu. Daneben liegen Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der Propensity-Score-Analysen vor. Für diese Auswertung gelten die unter „Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ entsprechend beschriebenen Einschränkungen.

Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib untersuchen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich über Dacarbazin als mittelbaren Brückenkomparator vorgelegt.

Auf der Vemurafenib-versus-Dacarbazin-Seite wurde die Vemurafenib-Zulassungsstudie (BRIM-3) herangezogen, eine randomisierte, offene, direkt vergleichende Studie von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Auf der Ipilimumab-versus-Dacarbazin-Seite wurden die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin, entsprechend der zum Nachweis des Zusatznutzens für Patientengruppe a) vorgelegten Evidenz, zugrunde gelegt.

Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnissicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

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 (BSG) 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. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation

im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von dreieinhalb 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 von 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). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von dreieinhalb Jahren nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ipilimumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 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 (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) als plausibel bewertete Spanne von ca. 500 bis 1 500 GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht-vorbehandeltem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugrunde.

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 54 % der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-negatives Melanom vorliegt³. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 270 bis 810 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.

³ Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:suppl; abstr 8507.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 46 % der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positives Melanom vorliegt³. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 230 bis 690 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.

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: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Als Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wird von der EMA neben den im Risikomanagement-Plan (RMP) dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung gefordert sicherzustellen, dass alle Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie Yervoy® verschreiben, über die Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen, sowie über die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte verfügen. Die Anforderungen an diese Materialien werden von der EMA unter folgendem Link zur Verfügung gestellt (letzter Zugriff: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002213/WC500109301.pdf

- 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.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In den vorgelegten Studien wurden Patienten mit resezierbarem metastasiertem Melanom nicht untersucht. Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannte Patientengruppe ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, es liegen jedoch keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein Standardpatient (Gewichtung der Werte für Frauen und Männer jeweils mit Faktor 0,5) mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Ipilimumab wird die entsprechend der Fachinformation für Yervoy[®] (Stand: Dezember 2013) empfohlene Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 226,8 mg für einen Standardpatienten), alle drei Wochen für vier Dosen (Induktionstherapie) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Dacarbazin wird die entsprechend der Fachinformation für Detimedac[®] (Stand: September 2010) und Dacarbazin Lipomed (Stand: April 2010) empfohlene Dosierung von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche (entsprechend 378 mg bzw. 472,5 mg) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen pro dreiwöchentlichem Zyklus, sowie die alternativ empfohlene Dosierung von 850 mg/m² Körperoberfläche (entsprechend 1606,5 mg) am ersten Tag pro dreiwöchentlichem Zyklus zugrunde gelegt. Wirtschaftlichstes Fertigarzneimittel für die Dosierung von 378 mg ist Detimedac 200 (2 Einheiten), für die Dosierung von 472,5 mg Detimedac 500 (1 Packung) und für die Dosierung von 1606,5 mg je eine Packung Detimedac 1000, Detimedac 500 und Detimedac 200.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Vemurafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Zelboraf[®] (Stand: Februar 2014) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 960 mg zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für den Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten einmalig auf ih-

ren BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl für BRAF-V600-Mutation-positive als auch für BRAF-V600-Mutation-negative Tumoren, sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 11. Juni 2013, eingegangen am 14. Juni 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 31. Juli 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde am 4. November 2013 von der EMA über die Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 für die Zulassung von Ipilimumab unterrichtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 2. Dezember 2013 fristgerecht beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers für den Wirkstoff Ipilimumab für das neu zugelassene Anwendungsgebiet ist gemäß Kapitel 5 § 8 Satz 1 Nr. 2 VerFO der 2. Dezember 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Dezember 2013 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.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib, insbesondere auch unter zusätzlicher gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom, beauftragt. Die Dossierbewertung des IQWiG (ohne Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib) wurde dem G-BA am 13. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die am 11. März 2014 nachbeauftragte Bewertung des IQWiG wurde als Addendum zum Auftrag A13-44 am 26. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und zusammen mit der zuvor veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG zur Stellungnahme gestellt. Die Stellungnahmeberechtigten wurden entsprechend informiert.

Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 29. April 2014 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Mai 2014 mit der Bewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten ergänzenden Daten und Auswertungen zum Nachweis des Zusatznutzens beauftragt.

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 27. Mai 2014 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. Juli 2013	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Feststellung der formalen Vollständigkeit
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Nachbeauftragung des IQWiG mit der Bewertung der im Dossier vorgelegten Nachweise gegenüber Vemurafenib
AG § 35a	15. April 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Mai 2014	Beratung über die Dossierbewertungen des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, sowie Nachbeauftragung des IQWiG (Bewertung der mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen)
AG § 35a	20. Mai 2014	Beratung über die Bewertungen des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)

Vom 5. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 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 22. Mai 2014 (BAnz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet „Yervoy[®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert“ gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ipilimumab

Beschluss vom: 5. Juni 2014

In Kraft getreten am: 5. Juni 2014

BAnz AT 10.07.2014 B6

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dacarbazin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom
Zielpopulation: ca. 270 bis 810 Patienten.
- b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom
Zielpopulation: ca. 230 bis 690 Patienten.

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: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Als Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wird von der EMA neben den im Risikomanagement-Plan (RMP) dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung gefordert sicherzustellen, dass alle Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie Yervoy® verschreiben, über die Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen, sowie über die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte verfügen. Die Anforderungen an diese Materialien werden von der EMA unter folgendem Link zur Verfügung gestellt (letzter Zugriff: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002213/WC500109301.pdf

- 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.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In den vorgelegten Studien wurden Patienten mit resezierbarem metastasiertem Melanom nicht untersucht. Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannte Patientengruppe ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, es liegen jedoch keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-Modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	alle 3 Wochen je 226,8 mg	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	alle 3 Wochen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 378 mg bis 472,5 mg	17 Zyklen ¹	5	85
	<u>oder</u> alle 3 Wochen 1 606,5 mg	17 Zyklen ¹	1	17

¹ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	50 mg (10 ml), 200 mg (40 ml)	1 Durchstechflasche	4 Durchstechflaschen á 50 mg + 4 Durchstechflaschen á 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dacarbazin	100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 000 mg	10 Einheiten (100 mg / 200 mg), 1 Einheit (500 mg / 1 000 mg)	Dosierung 5 Tage á 378 mg: 2 x 5 x 17 Packungen á 200 mg Dosierung 5 Tage á 472,5 mg: 5 x 17 Packungen á 500 mg Dosierung 1 606,5 mg: je 17 Packungen zu 1000 mg, 500 mg und 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	4 406,58 € ² [10 ml = 50 mg] 17 454,35 € ² [40 ml = 200 mg]	4 156,39 € [1,80 € ³ ; 248,39 € ⁴] 16 459,00 € [1,80 € ³ ; 993,55 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dacarbazin	415,56 € (200 mg, 10 Stück) 112,13 € (500 mg) 213,27 € (1 000 mg)	282,76 € [1,80 € ³ ; 131,00 € ⁴] 72,75 € [1,80 € ³ ; 37,58 € ⁴] 130,68 € [1,80 € ³ ; 80,79 € ⁴]

² Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V.

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2014.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab	82 461,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Dacarbazin	3 939,00 € bis 6 183,75 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ipilimumab	Entfällt.	---	---	---	---
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79,00 €	5 oder 1	85	6 715 €
				17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kosten-erhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
			dauer je Be-	

			Be- hand- lung (Ta- ge)	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	alle 3 Wochen je 226,8 mg	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	50 mg (10 ml), 200 mg (40 ml)	1 Durchstechflasche	4 Durchstechflaschen á 50 mg + 4 Durchstechflaschen á 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2 920 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	4 406,58 € ⁵ [10 ml = 50 mg] 17 454,35 € ⁵ [40 ml = 200 mg]	4 156,39 € [1,80 € ⁶ ; 248,39 € ⁷] 16 459,00 € [1,80 € ⁶ ; 993,55 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vemurafenib	1 895,87 € ⁵	1 789,07 € [1,80 € ⁶ ; 105,00 € ⁷]

⁵ Abgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab	82 461,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 287,22 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juni 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2017 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 5. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 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 22. Mai 2014 (BAnz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet „Yervoy[®] ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert“ gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ipilimumab

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dacarbazin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Zielpopulation: ca. 270 bis 810 Patienten

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Zielpopulation: ca. 230 bis 690 Patienten

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: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Als Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wird von der EMA neben den im Risikomanagement-Plan (RMP) dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung gefordert sicherzustellen, dass alle Ärzte, von denen erwartet wird, dass sie Yervoy® verschreiben, über die Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen, sowie über die Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte verfügen. Die Anforderungen an diese Materialien werden von der EMA unter folgendem Link zur Verfügung gestellt (letzter Zugriff: 24. April 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002213/WC500109301.pdf

- 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.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

In den vorgelegten Studien wurden Patienten mit resezierbarem metastasiertem Melanom nicht untersucht. Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannte Patientengruppe ist vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, es liegen jedoch keine Daten zur Beurteilung von Ipilimumab für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	alle 3 Wochen je 226,8 mg	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	alle 3 Wochen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 378 mg bis 472,5 mg oder	17 Zyklen ¹	5	85
	alle 3 Wochen 1 606,5 mg	17 Zyklen ¹	1	17

Verbrauch:

¹ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	50 mg (10 ml), 200 mg (40 ml)	1 Durchstechflasche	4 Durchstechflaschen á 50 mg + 4 Durchstechflaschen á 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dacarbazin	100 mg, 200 mg, 500 mg, 1 000 mg	10 Einheiten (100 mg/200 mg), 1 Einheit (500 mg/1 000 mg)	Dosierung 5 Tage á 378 mg: 2 x 5 x 17 Packungen á 200 mg Dosierung 5 Tage á 472,5 mg: 5 x 17 Packungen á 500 mg Dosierung 1 606,5 mg: je 17 Packungen zu 1 000 mg, 500 mg und 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	4 406,58 € ² [10 ml = 50 mg] 17 454,35 € ² [40 ml = 200 mg]	4 156,39 € [1,80 € ³ ; 248,39 € ⁴] 16 459 € [1,80 € ³ ; 993,55 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dacarbazin	415,56 € (200 mg, 10 Stück) 112,13 € (500 mg) 213,27 € (1 000 mg)	282,76 € [1,80 € ³ ; 131 € ⁴] 72,75 € [1,80 € ³ ; 37,58 € ⁴] 130,68 € [1,80 € ³ ; 80,79 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab	82 461,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	3 939 € bis 6 183,75 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ipilimumab	Entfällt	–	–	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	5 oder 1	85 17	6 715 € 1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insge-

² Abgabepreis nach § 78 Absatz 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V.³ Rabatt nach § 130 SGB V.⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.



samt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	alle 3 Wochen je 226,8 mg	4	1	4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vemurafenib	2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365
-------------	--------------------	----------------	-----	-----

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ipilimumab	50 mg (10 ml), 200 mg (40 ml)	1 Durchstechflasche	4 Durchstechflaschen á 50 mg + 4 Durchstechflaschen á 200 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2 920 Tabletten
-------------	--------	--------------	-----------------

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ipilimumab	4 406,58 € ⁵ [10 ml = 50 mg] 17 454,35 € ⁵ [40 ml = 200 mg]	4 156,39 € [1,80 € ⁶ ; 248,39 € ⁷] 16 459 € [1,80 € ⁶ ; 993,55 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vemurafenib	1 895,87 € ⁵	1 789,07 € [1,80 € ⁶ ; 105 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2014.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ipilimumab	82 461,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 287,22 €

⁵ Abgabepreis nach § 78 Absatz 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juni 2014 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2017 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Dezember 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Ipilimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib, insbesondere auch unter zusätzlicher gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom, beauftragt. Die Dossierbewertung des IQWiG (ohne Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib) wurde dem G-BA am 13. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die am 11. März 2014 nachbeauftragte Bewertung des IQWiG wurde als Addendum zum Auftrag A13-44 am 26. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und zusammen mit der zuvor veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG zur Stellungnahme gestellt. Die Stellungnahmeberechtigten wurden entsprechend informiert. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2014. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Mai 2014 mit der Bewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten ergänzenden Daten und Auswertungen zum Nachweis des Zusatznutzens beauftragt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Addenda zur Dossierbewertung, sowie der 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 im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

2. Bewertungsentscheidung

1. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 4 bis 6.

1.2 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.2 „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“.

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.3 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen in Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.4 „Therapiekosten“.

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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Ipilimumab \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ipilimumab
- **Handelsname:** Yervoy®
- **Therapeutisches Gebiet:** fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.03.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2014

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerO G-BA

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-12-15-D-090)

- [Modul 1 \(313,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-409/2013-11-29_Modul1_Ipilimumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-409/2013-11-29_Modul1_Ipilimumab.pdf)
- [Modul 2 \(398,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-410/2013-11-29_Modul2_Ipilimumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-410/2013-11-29_Modul2_Ipilimumab.pdf)
- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-411/2013-11-29_Modul3B_Ipilimumab.pdf)
- [Modul 4 \(3,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29_Modul4B_Ipilimumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29_Modul4B_Ipilimumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (603.0 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-91/info%20zur%20zVT_ipilimumab.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ipilimumab (Yervoy®):

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ist Dacarbazin.

Stand der Information: Juli 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.03.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(406.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2014
- Mündliche Anhörung: 29.04.2014

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.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ipilimumab - 2013-12-15-D-090*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-99-2999/Anlage%20III.doc>)

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der

Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ipilimumab - 2013-12-15-D-090* 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.

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 beigefügt 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 VerO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.04.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.04.2014 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 Juni 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.08.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 29.04.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 22.04.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.04.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	07.04.2014
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	07.04.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	07.04.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	07.04.2014
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	04.04.2014
MSD SHARP & DOHME GMBH	03.04.2014
Roche Pharma AG	07.04.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.04.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Dr. Hermann
	Hr. Neugebauer
	Fr. Slawik
	Hr. Dr. Schwenke
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Dr. Wille
	Fr. Dr. Köberle
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Schadendorf
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Barth
	Fr. Dr. Lilla
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann
MSD SHARP & DOHME GMBH	Fr. Tewaag
	Hr. Dr. Kaskel
Roche Pharma AG	Fr. Dr. Schöbel
	Hr. Dr. Knoerzer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch
	Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	<i>07. April 2014</i>
Stellungnahme zu	<i>Ipilimumab / Yervoy®</i>
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
B-MS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform 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
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
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
DTIC	Dacarbazin
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
et al.	und andere (<i>et aliae</i>)
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (<i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp100	Glykoprotein 100 (Tumorvakzin)
H2hH	<i>Head to historical Head</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.d.R.	in der Regel
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irUE	immunvermittelte (<i>immune-related</i>) unerwünschte Ereignisse
i.S.	im Sinne
ITT-Population	Patienten, die einer Behandlungsoption zugeteilt wurden (<i>Intention To Treat</i>)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MAPK	Mitogen-aktivierter Proteinkinaseweg
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PI	Placebo
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching (auch: Propensity Score Analyse)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
s.	siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	unter anderem
u.E.	unseres Erachtens
UE	unerwünschte Ereignisse
UEA	unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch des Patienten geführt haben
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zw eckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IQWiG-Berichte Nr. 209 und 213 bewerten das von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (B-MS) vorgelegte Nutzendossier vom 29.11.2013, das den Zusatznutzen von Ipilimumab (Yervoy[®]) im neuen Indikationsgebiet darstellt.</p> <p>Am 31.10.2013 hat die Europäische Kommission (EC) die Zulassungserweiterung von Ipilimumab genehmigt, sodass Ipilimumab als Induktionstherapie in der Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht seither auch bei therapienaiven, erwachsenen Patienten eingesetzt werden kann. Die neue Zulassung lautet: <i>„YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert“</i> (1); es konnte also der Zusatz <i>„die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“</i> entfallen.</p> <p>In der Erstbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V bei fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbar oder metastasiert), die davor eine Therapie erhalten hatten, hatte der G-BA am 02.08.2012 einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“, befristet auf fünf Jahre, gegenüber Best Supportive Care (BSC) ausgesprochen.</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). Trotz neu-zugelassener innovativer Therapieoptionen seit 2011 (Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib) und unabhängig von Mutationsstatus des Tumors besteht für diese Patienten weiterhin großer Bedarf an effektiven Behandlungsmöglichkeiten.</p> <p>Mit dieser Indikationserweiterung wurde ein kritischer medizinischer Bedarf gedeckt: Patienten mit fortgeschrittenem Melanom können nun – ohne dass eine andere antitumorale Therapie vorangehen muss und unabhängig vom Mutationsstatus – frühzeitig im Krankheitsverlauf das Immunonkologikum I-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pilimumab erhalten und so bestmöglich von der Chance auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens profitieren können. Andere Behörden hatten dieses gesamte Indikationsgebiet bereits bei der ersten Einreichung der Daten zugelassen, wie z.B. die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (3).</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im hinzukommenden Anwendungsgebiet gegen die ursprünglich definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Dacarbazin (DTIC) liegen nicht vor und werden aus ethischen Gründen, da – so hält es auch der G-BA fest – es für DTIC keinen Nachweis auf Verlängerung des Gesamtüberlebens gibt, auch nicht mehr vorgelegt werden können.</p> <p>Nur die Bestätigung eines Zusatznutzens für Ipilimumab im neuen Indikationsgebiet kann die Versorgungssicherheit gewährleisten, da anderenfalls Patienten (v.a. Patienten ohne BRAFV600-Mutation, denen keine andere Therapieoption zur Verfügung steht) zuerst mit DTIC behandelt werden müssten. Da der G-BA selbst festhält, dass für DTIC kein Hinweis auf Verlängerung des Gesamtüberlebens vorliegt, entspricht eine Therapie mit DTIC beim unvorbehandelten fortgeschrittenen Melanom nicht dem heutigen Stand des Wissens. Diese wichtige Behandlungsrealität muss unseres Erachtens in der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab reflektiert werden.</p> <p>Auch gegen Vemurafenib, das in der Patientenpopulation mit positiver BRAF-Mutation von B-MS als ZVT gemäß Kriterien der Verfahrensordnung angesehen und mit der Beschlussfassung des G-BA zu Dabrafenib am 03.04.2014 auch bestätigt wurde (4), liegen keine RCT vor und werden auch künftig nicht erwartet. Grund hierfür ist, dass die wissenschaftlich als auch für die Behandlung relevante Frage nicht der Vergleich der beiden Substanzen gegeneinander ist. Vielmehr wird Evidenz zur optimalen Therapiesequenz und zu Therapiekombinationen benötigt. Diese Fragestellung wurde bei dem Beschluss zu Dabrafenib mündlich auch seitens des GKV-SV (Fr. Dr. Haas) benannt.</p> <p>Die Zulassungserweiterung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) erfolgte unter Berücksichtigung der gesamten Evidenz zu Ipilimumab im Indikationsgebiet, insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit der Ergebnisse und Erfahrungen in der bereits zugelassenen Indikation sowie anhand der Daten aus</p>	<p>Die mit dem vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet vom G-BA getroffene Feststellung des nicht belegten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt keine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit sowie der Erstattungsfähigkeit dar.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwei einarmigen Phase-IV-Studien (abgekürzt bezeichnet als 332/338) mit therapienaiven Patienten und gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien mit chemotherapienaiven Patienten (abgekürzt bezeichnet als PhII/III), die im neuen Indikationsgebiet in der zugelassenen Dosis von 3 mg/kg in Monotherapie behandelt wurden (5).</p> <p>Die Bewertung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zum Nutzen-Risiko-Profil von Ipilimumab macht deutlich, warum die Zulassungsbehörde die vorgelegten Daten zu den therapienaiven Patienten in dieser Gesamtschau positiv beurteilt: „(...) <i>similarity between patient characteristics of previously treated and un-treated patients, the pharmacological rationale assuming similar activity for ipilimumab in different treatment setting and consistent beneficial effect on OS in comparison to DTIC observed in the clinical trials regardless the line of therapy. Regarding the safety, the data from the observational studies increase the database for safety considerably and indicate a similar safety profile for first and second line ipilimumab treatment (3 mg/kg).</i>“ (5)</p> <p>Neue Daten aus den laufenden Phase-IV-Studien bestätigen die der Zulassung zugrunde liegenden Ergebnisse und werden mit dieser Stellungnahme vorgelegt.</p> <p>B-MS hat sich mit dem vorgelegten Nutzendossier bemüht, den Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf Basis der besonderen Zulassungssituation und damit verfügbaren Evidenz bestmöglich zu entsprechen. Hierzu wurde ein historischer Vergleich vorgelegt (als „H2hH“ bezeichnet, <i>Head to historical Head</i> für den Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle, adjustiert mittels eines Propensity Score Matchings), um den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC im hinzukommenden Indikationsgebiet auch methodisch sachgerecht i.S. eines „dramatischen Effektes“ abzuleiten. Für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib wird darauf aufbauend ein indirekter Vergleich nach Bucher vorgelegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund des dringenden therapeutischen Bedarfs hat B-MS sehr positiv zur Kenntnis genommen, dass das IQWiG die eingeschlossene Evidenz sowie den gewählten Ansatz des H2hH als grundsätzlich mögliche methodi-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sche Annäherung ansieht. Um der Kritik des IQWiG an der Bezeichnung der Methode Rechnung zu tragen und um Missverständnissen vorzubeugen, wird im Folgenden verkürzt vom "<i>historischen Vergleich</i>" gesprochen.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme sollen die vom IQWiG diskutierten Unsicherheiten behoben werden, um den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC auch auf Basis des vorgelegten historischen Vergleichs darzulegen.</p> <p>Hierzu sollten ergänzende Sensitivitätsanalysen vorgelegt werden. Erst in diesem Zusammenhang hat B-MS erkannt, dass die am 29.11.2013 eingereichte Analyse auf Basis eines unvollständigen Datensatzes erfolgt war: 53 Patienten aus zwei der Studien der PhII/III wurden wegen vermeintlich fehlender Werte zu Baseline Charakteristika ausgeschlossen. Diese sind aber dokumentiert und hätten eingeschlossen werden müssen. Es handelt sich hierbei um einen bedauerlichen Fehler während der internen Datenverarbeitung, der für die vorliegende Stellungnahme korrigiert werden konnte. B-MS hat hierüber den G-BA, das IQWiG sowie ausgewählte Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V am 01.04.2014 aktiv informiert und legt mit dieser Stellungnahme den vollständig korrigierten und zugleich aktualisierten Bericht vor (17).</p> <p>Die korrigierte und aktualisierte Analyse ergibt lediglich marginale Änderungen hinsichtlich des geschätzten Behandlungseffekts gegenüber DTIC für das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit. Dies bestätigt den irrümlichen, nicht-systematischen Fehler, führt aber weder zu Änderungen in den Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber DTIC noch gegenüber Vemurafenib.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme konzentriert sich auf folgende Themenfelder:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapien• Ergebnisdarstellung des korrigierten und aktualisierten vorgelegten historischen Vergleichs gegenüber Dacarbazin• Diskussion weiterer potenzieller Verzerrung des vorgelegten historischen Vergleichs• Ergebnisdarstellung des korrigierten und aktualisierten indirekten Vergleichs gegenüber Vemurafenib	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Größe der Zielpopulationen Verweise auf die IQWiG-Berichte bzw. das vorliegende Dossier werden nicht als neue Zitate im Anhang beigefügt.	

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)
<p>Nr. 209 S. 8 und 22</p> <p>Nr. 213, S. 1</p>	<p>Stellungnahme zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 209: Das IQWiG folgt ausschließlich der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 31.07.2013 definierten ZVT Dacarbazin (DTIC).</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 213 (Addendum): Das IQWiG bewertet auf Auftrag des G-BA vom 11.03.2014 den von B-MS vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib.</p> <p>G-BA-Beschluss zu Dabrafenib vom 03.04.2014</p> <p>Der G-BA definiert Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom vor dem Hintergrund des auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und unter Würdigung des gewandelten Therapiestandards (4).</p> <p>Stellungnahme von B-MS zur Änderung der ZVT:</p> <p>Mit seinem Beschluss zu Dabrafenib vom 03.04.2014 hat der G-BA erstmalig eine AMNOG-bewertete Substanz als neue zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet des fortgeschrittenen Melanoms defi-</p>	

<p>niert.</p> <p>B-MS begrüßt, dass der G-BA die veränderte Versorgungssituation von Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen anerkennt und, wie auch im Beratungsgespräch am 31.07.2013 diskutiert, Vemurafenib gemäß der Kriterien der Verfahrensordnung als neue ZVT definiert (zur Herleitung und Diskussion s. Modul 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>Für B-MS bleibt dabei offen, ob mit dem G-BA-Beschluss vom 03.04. nicht auch Dabrafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt wird. Aus den Kriterien zur Bestimmung der ZVT lässt sich u.E. nicht ableiten, dass eine Befristung einer Substanz ihrer Benennung als ZVT generell entgegen steht. So sind inzwischen Befristungen bis zu fünf Jahren in AMNOG-Beschlüssen ausgesprochen worden, während in sich wandelnden Therapiegebieten Veränderungen im Standard der Behandlung durchaus schneller erfolgen können – wie die Indikation des malignen Melanoms aktuell zeigt.</p> <p>Mit der Festlegung von Vemurafenib als ZVT für die BRAF-positive Patientenpopulation wird analog zu den aktuellen S3-Leitlinien sowie den Kriterien an eine ZVT der Tatsache Rechnung getragen, dass DTIC kein Standard im Indikationsgebiet (mehr) ist (6);(7).</p> <p>Der G-BA verwies im Beratungsgespräch zur Indikationserweiterung von Ipilimumab auf die Möglichkeit, Vemurafenib als alternative ZVT darzustellen. Mit der Vorlage des Nutzendossiers hat B-MS diesem Hinweis entsprochen und ergänzend zum historischen Vergleich gegenüber DTIC einen indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib dargestellt. Der korrigierte und aktualisierte indirekte Vergleich wird in dieser Stellungnahme dargestellt.</p> <p>Aufgrund der nun vorliegenden neuen Situation von Therapieoptionen und Vergleichstherapien im Indikationsgebiet des unvorbehandelten fortgeschrittenen Melanoms möchte wir an dieser Stelle einige wichtige versorgungsrelevante Fragestellungen unter besonderer Berücksichtigung von Ipilimumab diskutieren :</p> <p>Erfreulicherweise stehen mit dem Indikationserweiterung von Ipilimumab seit dem 31.10.2013 Patienten mit einem positiven BRAF-Mutationsstatus zwei in ihrem Wirkansatz gänzlich unterschiedliche Therapieoptionen (das Immunonkologikum Ipilimumab und die Tyrosinkinaseinhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib) zur Verfügung. In Folge können Patienten aus dem Vorhandensein zweier Therapieoptionen profitieren.</p> <p>Auf diese Weise entsteht ein zusätzlicher Nutzen für betroffene Patienten,</p>	<p>Für Dabrafenib zur Behandlung des BRAFV600-Mutation-positiven Melanoms ist ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib nicht belegt (Beschluss vom 3. April 2014). Da sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend erwiesen hat, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können, wurde der Beschluss auf dreieinhalb Jahre befristet. Dabrafenib kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>
--	---

der beim bloßen Vergleich beider Substanzen keine Berücksichtigung finden würde. Anders als bei einem Vergleich gegenüber palliativen Behandlungsoptionen wie DTIC oder BSC wird mit der durch Ipilimumab neu hinzukommenden Therapieoption nicht ein Verfahren durch ein besseres abgelöst. Ein solcher Vergleich von Ipilimumab gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren (hier Vemurafenib) beantwortet unseres Erachtens nicht die versorgungsrelevante Frage für Patienten mit positiver BRAF-V600-Mutation, nämlich welche Therapieoption oder -kombination zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung patientenindividuell die beste Option darstellt (6). Ein Vergleich sollte mit entsprechender Zurückhaltung interpretiert werden.

Ipilimumab wirkt, wie auch DTIC, unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus, ((8); (9); (10)) und folgt als Immunonkologikum einem völlig anderen Wirkmechanismus als mutationsspezifische Therapien wie die zwei bereits zugelassenen und vom G-BA bewerteten Tyrosinkinaseinhibitoren.

Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Tumor über die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort bekämpft (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). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann vor Behandlungsbeginn keine molekulare Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Verträglichkeit erfolgen (5, 8, 9), d.h. alle Patienten im Indikationsgebiet haben nach derzeitigem Wissen eine Chance auf einen langfristigen Therapieerfolg mit Ipilimumab.

Die Wirkweise von Ipilimumab unterscheidet sich damit deutlich von den zugelassenen direkt tumorspezifischen Substanzen Vemurafenib und Dabrafenib, die als Inhibitoren der BRAF-Kinasen die MAPK-Signalkaskade – die bedingt durch die BRAF-V600 Mutation zur permanenten Stimulation der Zellproliferation führt – gezielt hemmen.

Die Wirkung der Tyrosinkinaseinhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib kann schneller eintreten, jedoch von einer Resistenzentwicklung gefolgt sein (11, 12). Ipilimumab hingegen muss entsprechend dem Wirkmechanismus über eine Latenzzeit der Immunantwort hinweg seine Wirkung erst aufbauen, sodass diese Immunantwort auch erst nach Wochen eintreten kann, dann aber, wie insbesondere die verfügbaren Langzeitdaten von Ipilimumab bestätigen, von Dauer sein kann.

Erste Daten einer Untersuchung einer italienischen Patientenpopulation mit therapienaiven oder vorbehandelten metastasierten BRAF-V600-

<p>Mutation-positiven Melanomen, die im Rahmen eines „Expanded Access Programms“ sowie in einer retrospektiven Kohortenstudie erhoben wurden, geben in diesem Zusammenhang erste Hinweise, dass bei der Behandlung mit Ipilimumab und Vemurafenib die Therapiesequenz 1. Ipilimumab – 2. Vemurafenib tatsächlich mit einem höheren Überlebensvorteil einhergeht als die umgekehrte sequenzielle Behandlung von 1. Vemurafenib – 2. Ipilimumab (13, 14).</p> <p>Gemäß den aktuellen S3-Leitlinien zur Behandlung des malignen Melanoms sollen Therapieentscheidungen nicht auf Basis des Mutationsstatus, sondern in Abhängigkeit von Tumorlast und Progression getroffen werden. Ipilimumab und BRAF-Inhibitoren haben bei Patienten mit fortgeschrittenen BRAF-V600 Mutation-positiven malignen Melanomen deswegen eine komplementäre Rolle. Welche Therapieoption für einen Patienten zu welchem Zeitpunkt also die geeignete ist, um in einem eventuell auch sequentiellen Therapiealgorithmus die beste Chance auf ein Langzeitüberleben zu geben, sollte daher nur patientenindividuell entschieden werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>B-MS bittet den G-BA in seiner Beschlussfassung, die neue Versorgungssituation für Patienten mit positivem BRAFV-600 Mutationsstatus zu berücksichtigen und im Sinne der Versorgungssicherheit klarzustellen, dass auch bei einem nicht festzustellenden Zusatznutzen der neuen Substanzen untereinander die patientenindividuelle Therapieentscheidung nicht eingeschränkt ist.</p> <p>B-MS bittet den G-BA ferner um Klarstellung, dass eine vom G-BA als befristet gefasste Beschlussfassung zum Zusatznutzen nicht grundsätzlich einen Ausschluss dieser Substanz als ZVT bedeutet.</p>	<p>Die mit dem vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet vom G-BA getroffene Feststellung des nicht belegten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt keine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit sowie der Erstattungsfähigkeit dar.</p> <p>Das Vorliegen einer Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über den Zusatznutzen bedeutet formal nicht, dass das entsprechende Arzneimittel von der Festlegung als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen ist.</p>
--	--

<p>Nr. 209 S. 18</p> <p>Nr. 209 S. 27</p>	<p>Stellungnahme zum grundsätzlichen methodischen Vorgehen (historischer Vergleich, H2hH)</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 209:</p> <p><i>Das Vorgehen des pU ist zunächst nachvollziehbar. Allerdings ist der methodische Ansatz nicht geeignet, um die Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleichs zu erreichen, in dem die Randomisierung der betrachteten Studien erhalten bleibt. In der Propensity Score Analyse hingegen können lediglich diejenigen Störfaktoren berücksichtigt werden, die auch in den Studien erhoben wurden.</i></p> <p><i>„Der pU bezeichnet den vorgelegten Vergleich als „direkte[n] Vergleich einer Metaanalyse gegen eine historische Kontrolle“ (vom pU abgekürzt als Head to historical Head [H2hH]). Diese Bezeichnung ist irreführend, da er eine Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patienten und damit eine hohe Ergebnissicherheit vergleichbar derjenigen eines direkten Vergleiches impliziert. In der vorliegenden Bewertung wurde der vom pU vorgelegte Vergleich daher lediglich als „Vergleich des pU“ bezeichnet.“</i></p> <p>Stellungnahme B-MS:</p> <p>B-MS begrüßt, dass das IQWiG das gewählte Vorgehen für grundsätzlich nachvollziehbar hält.</p> <p>Hintergrund des vorgelegten Vergleichs mit einer historischen Kontrolle ist die Abwesenheit einer RCT von Ipilimumab gegen DTIC in der zugelassenen Indikation und Dosis und die Abwesenheit eines geeigneten gemeinsamen Brückenkomparators für einen adjustierten indirekten Vergleich (beides ist ausführlich im Dossier in Modul 4.3.1.1.4 dargestellt).</p> <p>Der aus methodischer Sicht wünschenswerte direkte Vergleich gegenüber Dacarbazin kann auch künftig aus ethischen Gründen nicht mehr erfolgen, so dass der Versuch unternommen wurde, die verfügbare Evidenz bestmöglich in Bezug auf die Fragestellung der Nutzenbewertung gegenüber DTIC heranzuziehen.</p> <p>Um die Aussagekraft gegenüber einem etwaigen nicht-adjustierten indirekten Vergleichs zu erhöhen, wurde im vorgelegten historischen Vergleich auf die patientenindividuellen Daten der in den Vergleich einbezogenen Studien zurückgegriffen. Hiermit wurden weiterführende Analysen</p>	
---	--	--

vorgenommen, mit dem Ziel studienbedingte Verzerrungen zu verringern. Dazu wurde die Methode des sogenannten Propensity Score Matching (PSM) verwendet, um für bekannte Kovariablen (vom IQWiG bezeichnet als *Störfaktoren*) zu prüfen, ob Unterschiede zwischen den Populationen der beiden Behandlungsgruppen vorliegen. Zudem kann auf Basis des Propensity Scores dann ein adjustierter Effektschätzer für die untersuchten Endpunkte bestimmt werden (zur Methodendiskussion s. ausführlich Modul 4.2.5.3).

Die vom IQWiG erfolgte Bewertung ist insofern zutreffend, als dass die vorgelegte Evidenz (Evidenzlevel III) in seiner Ergebnissicherheit sowohl unterhalb einer RCT als auch unterhalb eines adjustierten indirekten Vergleichs mit Beibehaltung der vollen Randomisierung in allen Studien einzustufen ist. Anders aber als etwa bei einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden durch die im Rahmen des PSM erfolgte Adjustierung bestehende Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berücksichtigt. Somit wird das Verzerrungspotential aufgrund von Unterschieden der Behandlungsgruppen in den erhobenen - als prognostisch bekannten - Störfaktoren bestmöglich reduziert.

Unabhängig vom Ausmaß der Ergebnissicherheit wurde vom IQWiG zunächst nicht grundsätzlich negiert, dass mit der gewählten Vorgehensweise die Herleitung des Zusatznutzens erfolgen kann. Vielmehr bestätigt das IQWiG, dass Aussagen zum Zusatznutzen aus solchen Analysen dann abgeleitet werden können, wenn der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse auf Basis des „Korn Modells“

Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit von Ipilimumab gegenüber der ZVT wurde als weitere Sensitivitätsanalyse ein multivariates Verfahren verwendet, in dem auf Basis der vorhandenen Daten die 1- und 2-Jahresüberlebensraten der beiden Behandlungen verglichen wurden ([15](#)).

Methode: Das Korn Modell wurde auf Basis von 1.278 unbehandelten und behandelten Melanom-Patienten aus 42 Phase II Melanom-Studien (1975-2005) entwickelt. Vier prognostische Faktoren (ECOG-Status, Viszerale Erkrankung, Geschlecht, Hirnmetastasen) wurden in Hinblick auf die Variabilität im Gesamtüberleben in den 42 Studien untersucht ([16](#)). Als

weiterer Faktor wurde die Vorbehandlung untersucht und als nicht signifikant in der Herleitung des Modells nicht weiter berücksichtigt. Ziel des Korn Modells war es, einen Benchmark für das Gesamtüberleben für die Planung zukünftiger Studien zu entwickeln unter Berücksichtigung der vier vorgenannten Faktoren. Nur wenn in zukünftigen Studien das beobachtete Gesamtüberleben eine Verbesserung gegenüber diesem Benchmark zeigt, kann von Evidenz für einen Behandlungseffekt ausgegangen werden.

Das Korn Modell wurde von B-MS verwendet, um das erwartete Gesamtüberleben in den folgenden Kohorten im Vergleich zum Benchmark zu schätzen:

- Patienten des DTIC Arms der Studie CA184-024
- Patienten der Studie CA184-332 (Ipilimumab)
- Patienten der Studie CA184-338 (Ipilimumab)
- Chemo-naive Patienten der PhII/III (Ipilimumab)

Das im Korn Modell geschätzte Gesamtüberleben der Kohorte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurde anhand der Überlebenszeitfunktion und des Hazard Ratios (HR) im Vergleich zur Referenz bestimmt. In die Bestimmung des HR gingen dabei die Faktoren ECOG-Status, Geschlecht, M-Stadium und Präsenz von Hirnmetastasen ein. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Korn 2008 ([16](#)).

Ergebnisse: Die Validität des Korn Modells wurde im ersten Schritt durch den Vergleich mit dem DTIC Arm der Studie CA184-024 untersucht. Da DTIC kein Hinweis auf Wirksamkeit bezüglich einer Lebensverlängerung zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtüberleben im Korn Modell und im DTIC Arm der Studie CA184-024 ähnlich sind. Im Folgenden ist der Kaplan-Meier Plot für diesen Vergleich dargestellt (Abbildung 1).

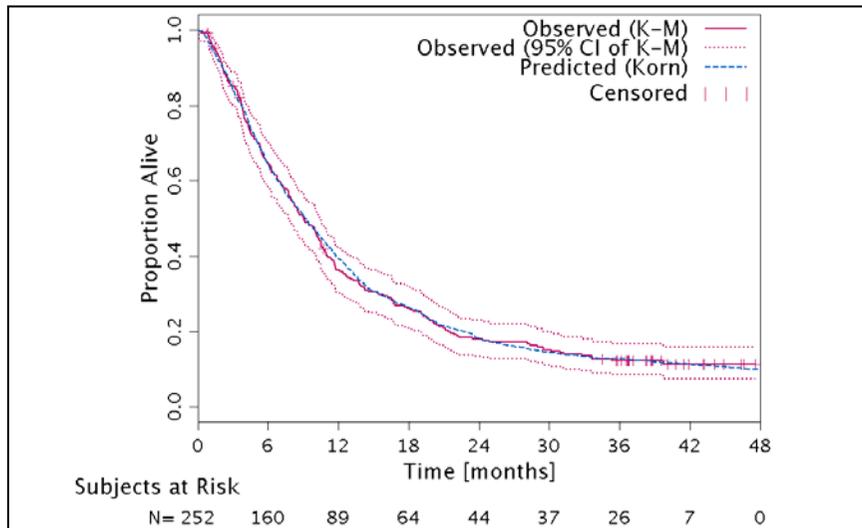


Abbildung 1: Kaplan-Meier Plot des beobachteten (observed) Gesamtüberlebens aus der Studie CA184024 (DTIC) und dem Benchmark (predicted) aus dem Korn Modell

Die Werte aus dem Korn Modell stimmen sehr gut mit den Ergebnissen aus dem DTIC Arm der CA184-024 überein, so dass der Benchmark im Folgenden für den Vergleich mit dem Gesamtüberleben der IPI Studien verglichen wurde.

Im Folgenden ist der Kaplan-Meier Plot für die Studie CA184-332 im Vergleich zum Benchmark dargestellt. Für die mit Ipilimumab behandelten Patienten ergibt sich im Gesamtüberleben ein deutlicher Vorteil gegenüber dem Benchmark, insbesondere ab dem neunten Monat nach Beginn der Therapie (Abbildung 2).

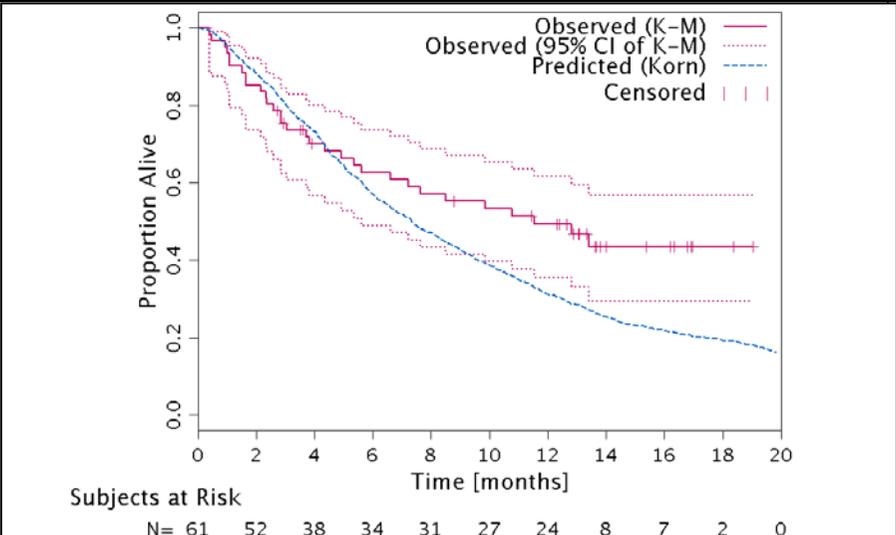


Abbildung 2: Kaplan-Meier Plot des beobachteten (observed) Gesamtüberlebens aus der Studie CA184-332 (IPI) und dem Benchmark (predicted) aus dem Korn Modell

Im Folgenden ist der Kaplan-Meier Plot für die Studie CA184-338 im Vergleich zum Benchmark dargestellt. Für die mit Ipilimumab behandelten Patienten ergibt sich im Gesamtüberleben ein deutlicher Vorteil gegenüber dem Benchmark ab dem ersten Monat nach Beginn der Therapie (Abbildung 3).

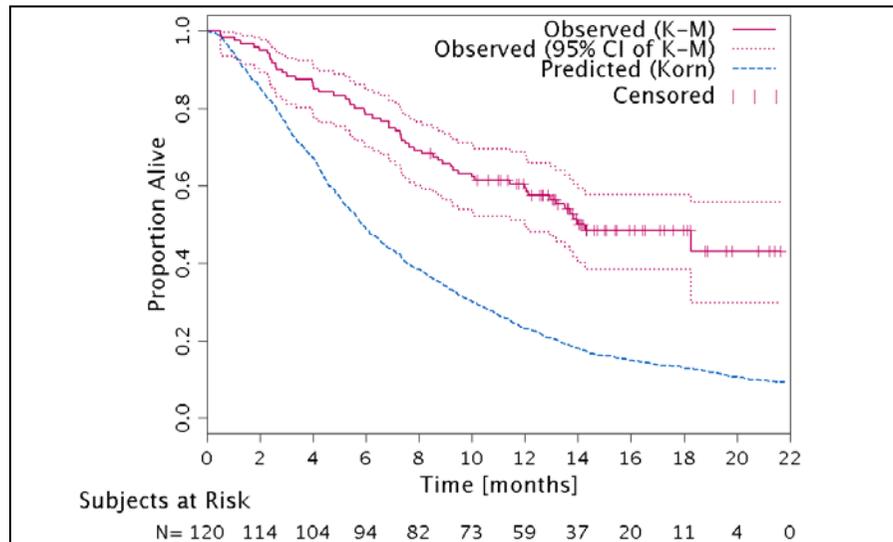


Abbildung 3: Kaplan-Meier Plot des beobachteten (observed) Gesamtüberlebens aus der Studie CA184-338 (IPI) und dem Benchmark (predicted) aus dem Korn Modell

Im Folgenden ist der Kaplan-Meier Plot für die gepoolten Phase II/III Studien im Vergleich zum Benchmark dargestellt. Für die mit Ipilimumab behandelten Patienten ergibt sich im Gesamtüberleben ein deutlicher Vorteil gegenüber dem Benchmark ab dem ersten Monat nach Beginn der Therapie (Abbildung 4).

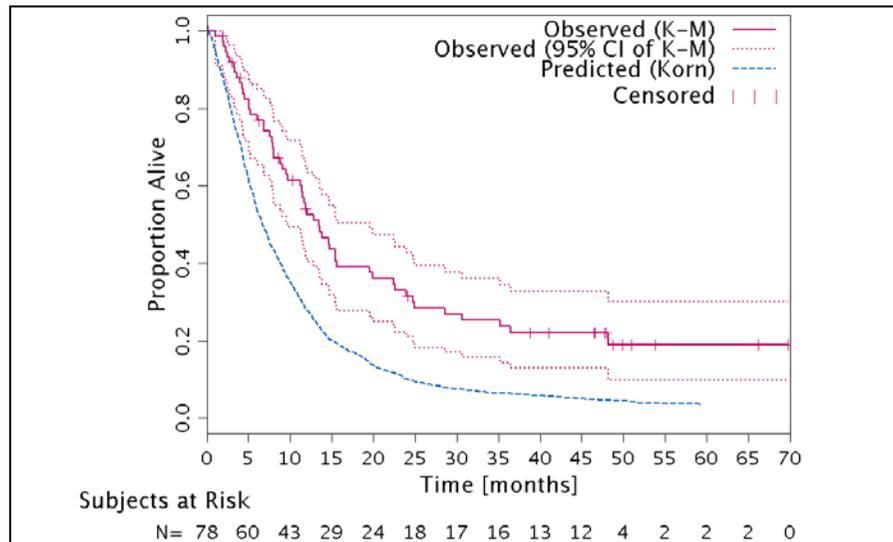


Abbildung 4: Kaplan-Meier Plot des beobachteten (observed) Gesamtüberlebens aus der gepoolten Phase II/III Studien (IPI) und dem Benchmark (predicted) aus dem Korn Modell

In folgenden Tabellen sind die Ergebnisse für die 1- und 2- Jahresüberlebensraten dargestellt.

Tabelle 1: Jahresüberlebensraten vom Benchmark (Korn Modell) und den beobachteten Raten der IPI und DTIC Studien – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	Anzahl Patienten	1-Jahres-Überlebensrate	
		Korn Modell (Benchmark)	Beobachtet in den Studien (K-M, 95% KI)
CA184-024 (DTIC)	252	39,2%	36,3% (30,4%; 42,3%)
CA184-332	61	31,2%	49,3% (35,6%; 61,6%)
CA184-338	120	23,1%	59,6% (50,1%; 67,8%)

gepoolte Phase II/III Studien 78 27,8% 54,1% (41,9%; 64,9%)

Tabelle 2: Jahresüberlebensraten vom Benchmark (Korn Modell) und den beobachteten Raten der IPI und DTIC Studien – Studien zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	Anzahl Patienten	2-Jahres-Überlebensrate	
		Korn Modell (Benchmark)	Beobachtet in den Studien
CA184-024 (DTIC)	252	18,1%	18,0% (13,4%; 23,0%)
CA184-332	61	12,3%	Nicht erhoben ¹
CA184-338	120	7,7%	Nicht erhoben ¹
gepoolte Phase II/III Studien	78	10,1%	31,6% (21,0%; 42,7%)

1: inzwischen liegen auch für diese noch laufenden Studien 2-Jahres-Überlebensraten vor. Diese liegen bei 38% für die CA184-332 (dritter Datenschnitt, n=157) und bei 30% für die Studie CA184-338 (dritter Datenschnitt, n=273) bzw. für die Subpopulation ohne Hirnmetastasen bei 45% für die CA184-332 (n=105) und bei 35% für die Studie CA184-338 (n=240). Für Details s. Gesamtbericht: [\(17\)](#).

Die Überlebensraten im DTIC Arm sind dem Benchmark sehr ähnlich. Dagegen zeigt sich in den Ipilimumab Studien ein deutlicher Anstieg in den Überlebensraten gegenüber dem Benchmark.

Diese Analyse stützt damit die Ergebnisse des PSM und zeigt den deutlichen Behandlungseffekt von Ipilimumab gegenüber DTIC im neuen Indikationsgebiet und stellt den Überlebensvorteil - als zentrales Therapieziel in der Onkologie - nochmals deutlich heraus.

<p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Der G-BA wird gebeten die besonderen Umstände der Zulassung in die Bewertung einzubeziehen und die vorgelegte Evidenz und verwendete Methodik als hinreichend zu würdigen.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.</p> <p><u>Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)-therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.</p> <p>Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-</p>
--	---

Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.

Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.

Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.

Vergleich gegenüber der modellierten Prognose

		<p>Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. gegenüber Dacarbazin, für das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.⁴ entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p> <p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p>
<p>Nr. 209 S. 12.</p>	<p>Korrigierter und aktualisierter historischer Vergleich und Stellungnahme zu weiteren Verzerrungspotenzialen</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 209:</p> <p><i>Ausschließlich wegen fehlender Werte wurden insgesamt 75 Patienten auf der Ipilimumab-Seite und 2 Patienten auf der Dacarbazin-Seite ausgeschlossen. [...]. Eine Analyse, bei der nicht alle Patienten einer Studie in der Auswertung berücksichtigt werden, liefert Effektschätzer, die potenziell verzerrt sind und dadurch ggf. nicht mehr interpretierbar sein können [8,9]. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn die fehlenden Werte nicht durch einen Zufallsmechanismus zustande kommen. Ein Hinweis darauf</i></p>	

⁴Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

<p>Nr. 209 S. 18</p>	<p><i>bietet sich, wenn sich der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in den zu vergleichenden Gruppen deutlich voneinander unterscheidet.</i></p> <p><i>In der Propensity Score Analyse hingegen können lediglich diejenigen Störfaktoren berücksichtigt werden, die auch in den Studien erhoben wurden. Es ist dabei ratsam, möglichst viele Variablen zu berücksichtigen, insbesondere solche, von denen bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben.</i></p>	
<p>Nr. 209 S. 15</p>	<p><i>Diskutierte prognostische Faktoren, die gemäß den Angaben des pU im Anwendungsgebiet (insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben) beschrieben werden, sind Alter, Geschlecht, Ethnie, M-Stadium der Metastasierung, klinischer Patientenstatus (ECOG-Status), Stadium der Erkrankung, die Präsenz von Hirnmetastasen, die viszerale Erkrankung sowie der LDH-Status.</i></p> <p><i>In der von ihm durchgeführten Propensity Score Analyse berücksichtigt der pU jedoch nicht alle diese bekannten prognostischen Faktoren. Beispielsweise konnte ein Matching für das Vorliegen von viszeralen Metastasen nicht vorgenommen werden, da diese Information in den vom pU eingeschlossenen Studien nicht oder nur zum Teil erhoben wurde. [...] Ein weiterer Aspekt, der einen Einfluss auf den Behandlungseffekt haben kann und der in der Propensity Score Analyse nicht als prognostischer Faktor berücksichtigt wurde, ist die Zeit seit Diagnose des Melanoms: hier unterscheiden sich die in den Vergleich des pU eingeschlossenen Patienten deutlich voneinander [...] Es ist auf Basis dieser Daten denkbar, dass die Patienten unterschiedlich weit in ihrer Krankheit fortgeschritten sind bzw. ihre Erkrankung unterschiedlich schnell voranschreitet. Es ist vollkommen unklar, wie sich dieser Unterschied auf den Therapieeffekt auswirkt. Dieser Punkt wurde auch im zentralen Zulassungsverfahren kritisiert.</i></p> <p><i>Der Therapieeffekt wird aufgrund der insgesamt unsicheren Datenlage und der zusätzlichen Verzerrung durch den selektiven Ausschluss von Patienten aus der Auswertung als nicht groß genug angesehen, um ausschließen zu können, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.</i></p> <p>Stellungnahme B-MS</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass sich aus den dargelegten The-</p>	

rapieeffekten kein Zusatznutzen ableiten lässt und begründet dieses im wesentlichen mit dem selektiven Ausschluss von Patienten aus der Auswertung sowie der fehlenden Berücksichtigung der als relevant erachteten Störgrößen „viszerale Metastasen“ und „Zeit seit Diagnose des Melanoms“ in der Propensity Score Analyse. Im Folgenden soll auf beide Kritikpunkte ausführlich eingegangen werden.

1. Korrigierte und aktualisierte Analyse (inkl. Sensitivitätsanalysen ausgeschlossene Werte)

Eingeschlossene Studienpopulation

Die Analyse des IQWiG ist berechtigt und zutreffend. Im Rahmen der für diese Stellungnahme vorgenommenen weiteren Sensitivitätsanalysen wurde transparent, dass die eingereichte Analyse auf Basis eines irrtümlich unvollständigen Datensatzes erfolgt war: Aus zwei Studien der PhII/III wurden 53 Patienten wegen vermeintlich fehlender Werte ausgeschlossen, die aber (bis auf den LDH-Wert eines Patientens) dokumentiert sind und folglich hätten eingeschlossen werden können. Für die Kohorte Ipilimumab aus RCT (PhII/III) und die DTIC-Seite ist der Anteil der nichtberücksichtigten Patienten im korrigierten Datensatz also vergleichbar.

Für diese zugleich auch aktualisierte Analyse kann der dritte Datenschnitt der Phase-IV-Studien 332/338 vom Februar 2014 mit 105 bzw. 240 Patienten (Patienten ohne Hirnmetastasen) verwendet werden, sodass die Evidenzbasis deutlich vergrößert wird.

In Tabelle 3 werden die weiterhin fehlenden Werte dargestellt:

Tabelle 3: Anzahl Patienten mit fehlenden Daten zu Baseline Charakterisikta (nach Einzelstudien, Patienten ohne Hirnmetastasen)

	CA 184 -004 n=17	CA 184 -022 n=8	MDX0 10-008 n=40	MDX0 10-020 n=13	Ph II/ III n=78	CA 184 -024 n=252	CA 184 -332 n=105 ⁴	CA 184 -338 n=240 ⁵
Alter	0	0	0	0	0	0	0	0
ECOG	0	0	0	0	0	0	8	29
Ge- schlecht	0	0	0	0	0	0	0	0

LDH	0	0	1 ¹	0	1	2	23	39
M- Stadium	0	0	0	0 ²	0	0	2	0
Gesamt	0	0	1	0	1³	2	29	58

1: vormals: n=40; 2: vormals: n=13; 3: vormals: n=5; 4: aktualisierter dritter Datenschnitt, vormals n=41; 5: aktualisierter dritter Datenschnitt, vormals: n=111.

Für die Studien 332 und 338 liegt eine Bestätigung vor, dass die fehlenden Daten nicht vorliegen (18).

Die folgende Tabelle 4 fasst die korrigierte und aktualisierte Studienpopulation zusammen und macht deutlich, welche Studienpopulation für das alte PSM bzw. aktualisierte und korrigierte PSM zur Verfügung stand bzw. steht.

Tabelle 4: Studienpool PSM (alt vs. neu)

Anzahl chemotherapienaive Patienten	Version Dossier vom 29.11.2013				Korrigierte und aktualisierte Version			
	Ph I/III	332/338	IPI	DTIC	Ph I/III	332/338	IPI	DTIC
Gesamtpopulation (ITT Population)	78	181	259	252	78	430	508	252
abzgl. Patienten mit Hirnmetastasen ¹	0	29	29	0	0	85	85	0
Gesamtpopulation (ITT, ohne Hirnmetastasen)	78	152	230	252	78	345	423	252
abzgl. Patienten mit fehlenden Daten	53	22	75	2	1	87	88	2
Studienpopulation PSM	25	130	155	250	77	258	335	250

1: Patienten mit Hirnmetastasen konnten nur in die Studien CA184-332 und CA184-338 eingeschlossen werden; das Vorhandensein von Hirnmetastasen ist dokumentiert. In allen anderen Studien waren Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen, so dass für alle Patienten aus den RCT angenommen wurde, dass keine Hirnmetastasen vorlagen. Für

das PSM werden Patienten mit dokumentierten Hirnmetastasen, das ein bekannter prognostischer Faktor ist, folglich ausgeschlossen. Das IQWiG kann dieses Vorgehen nachvollziehen (S. 12).

Die korrigierte und aktualisierte Analyse wird in den relevanten Auszügen im Folgenden dokumentiert und ist vollständig dieser Stellungnahme beigefügt (17). Es handelt sich um bislang nicht-veröffentlichte Daten und Analysen („data-on-file“, interne Analysen) von B-MS.

Die Darstellung der Baseline Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulation (ohne Hirnmetastasen), der Ergebnisse der Endpunkte Verträglichkeit und Gesamtüberleben nach Einzelstudien sowie die Subgruppenanalysen sind im vollständigen Bericht dargestellt und werden hier für die bessere Lesbarkeit nicht präsentiert (17).

Durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Imputation: Um die Patienten mit fehlenden Werten (29 Patienten aus der Studie -332, 58 Patienten aus der Studie -338, sowie 1 Patient aus den Studien PhII/III) ebenfalls zu berücksichtigen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die fehlenden Werte auf Basis einer Regressionsanalyse imputiert wurden. Anschließend wurden die Propensity Score Analysen auf Basis aller zur Verfügung stehenden Patienten durchgeführt.

Die Ersetzung fehlender Werte der Baseline Charakteristika erfolgte mittels einfacher Imputation unter Verwendung einer Regression (19). Dabei werden die fehlenden Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells auf Basis der beobachteten Werte ersetzt. Dabei wird angenommen, dass die fehlenden Werte zufällig fehlen (missing at random oder missing completely at random). Im vorliegenden Fall ist der Anteil fehlender Werte im Verhältnis zur Gesamtstichprobe sehr klein, so dass die bei der Regression auftretende Unterschätzung der Variabilität im Baseline Charakteristikum durch Ersetzen der fehlenden Werte einen vernachlässigbaren Effekt auf die Propensity Score Analyse hat. Dies zeigt sich unter anderem im Vergleich mit der Analyse auf Basis der Patienten mit kompletten Baseline Charakteristika. Somit wird die Imputation durch Regression als adäquat angesehen.

„Zeit seit initialer Diagnose“: Für den von IQWiG und EMA diskutierten

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Störfaktor „Zeit seit initialer Diagnose“ prüft eine weitere Sensitivitätsanalyse, ob der Einschluss dieses Faktors das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben relevant verändert und dann als weiterer Störfaktor in die Propensity Score Analysen aufgenommen werden sollte. Die eingeschlossene Studienpopulation (Safety Population) hat folgende Charakteristika für diesen Faktor.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen (Sicherheitspopulation) für den historischen von Ipilimumab vs. DTIC – Zeit seit Diagnose

Störfaktor „Zeit seit Erstdiagnose bis zur Behandlung“, in Monaten ¹	CA18 4-004 n=17	CA18 4-022 n=8	MDX0 10-08 n=38	MDX0 10-20 n=12	PhII/III n=75	CA18 4-024 n=251	CA18 4-332 n=156	CA18 4-338 n=273
Mittelwert	77,4	92,7	67,8	75,0	73,8	40,9	28,94	36,8
Median	31,7	64,2	43,6	61,6	39,6	22,1	11,12	18,3

1: kalkuliert mit 30 Tagen/ Monat

Hirnetastasen: Daten zu Hirnetastasen lagen nur für die Studien CA184-332 und CA184-338 vor. In allen anderen Studien waren Patienten mit Hirnetastasen ausgeschlossen, so dass für alle Patienten aus den RCT angenommen wurde, dass keine Hirnetastasen vorlagen. Für den vorgelegten historischen Vergleich werden daher aus Konsistenzgründen die Patienten mit Hirnetastasen ausgeschlossen (s. Tabelle 4). Diese Sensitivitätsanalyse vergleicht die Propensity Score Analysen für die Patientpools mit und ohne Hirnetastasen.

Reduzierter Vergleich (nur PhII/III vs. DTIC): Zulassungsrelevant waren sowohl die gepoolten Studiendaten aus vier RCT der Phase II und III, sowie zwei Beobachtungsstudien der Phase IV. Um die erwartbaren Unterschiede der Studienbedingungen und den Zeitpunkt der Durchführung der Studien (in frühen Entwicklungsphasen vs. nach Zulassung) abzubilden, wird in einer weiteren Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben die PSA nur für den Vergleich der PhII/III dargestellt.

Reduzierter Vergleich (nur 332 und 338 vs. DTIC): Die retrospektiven Studien 332 und 338 bilden die aktuelle Versorgungsrealität in den USA ab. Um diese Daten gegen die klinische Studie mit DTIC zu vergleichen, wird in einer weiteren Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüber-

Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.

Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus

leben die PSA nur für den Vergleich der 332 und 338 dargestellt.

Ergänzende Sensitivitätsanalyse auf Basis des Korn Modells: Zur weiteren Untersuchung der Wirksamkeit von Ipilimumab gegenüber der ZVT wurde separat zur PSA als weitere Sensitivitätsanalyse ein multivariates Verfahren verwendet, in dem auf Basis der vorhandenen Daten die 1- und 2-Jahresüberlebensraten der beiden Behandlungen verglichen wurden, dies wurde im obigen Abschnitt bereits diskutiert.

Korrigierte und aktualisierte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den korrigierten und aktualisierten Studienpool und die Sensitivitätsanalysen aufgeführt. Dabei werden zuerst die medianen Überlebenszeiten pro Propensity Score Klasse aller Analysen (Tabellen 6 - 14) und anschließend die Hazard Ratios mit 95% KIs in einer zusammenfassenden Tabelle (Tabelle 15) dargestellt.

Für die Analyse auf Basis aller Patienten mit dem kompletten Satz an Baseline Charakteristika ergeben sich folgende mediane Überlebenszeiten pro Propensity Score Klasse (Tabelle 6).

Tabelle 6: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit kompletten Baseline Charakteristika

Propensity Score Klasse (n)	Medianes Überleben (Tage) IPI 3mg	95% KI	Medianes Überleben (Tage) DTIC	95% KI
PS Klasse 1 (116)	504	(358-673)	247	(209-324)
PS Klasse 2 (118)	1142	(626-NA)	421	(355-595)
PS Klasse 3 (117)	614	(380-932)	245	(179-351)
PS Klasse 4 (116)	412	(331-869)	259	(222-328)
PS Klasse 5 (118)	352	(271-505)	179	(154-267)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde der Faktor "Zeit seit initialer Melanom-Diagnose" als weiteres Baseline Charakteristikum aufgenommen. Dieser Faktor wurde vom IQWiG als relevanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben in Melanom-Patienten erwähnt. Diesen Vorschlag greift B-MS in dieser Sensitivitätsanalyse auf. Hierbei ergaben sich folgende mediane Überlebenszeiten pro Propensity Score Klasse (Tabelle 7).

Tabelle 7: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit kompletten Baseline Charakteristika und Faktor "Zeit seit initialer Melanom-Diagnose"

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
		IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (116)		595	(431-883)	304	(223-367)
PS Klasse 2 (116)		857	(417-NA)	305	(250-392)
PS Klasse 3 (116)		637	(512-1152)	304	(222-471)
PS Klasse 4 (116)		466	(386-898)	245	(154-328)
PS Klasse 5 (117)		353	(295-505)	179	(146-285)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten mit Hirnmetastasen aufgenommen (Tabelle 8). Daten zu Hirnmetastasen lagen nur für die Studien CA184-332 und CA184-338 vor. In allen anderen Studien waren Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen, so dass für alle Patienten aus den RCT angenommen wurde, dass keine Hirnmetastasen vorlagen.

Tabelle 8: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit kompletten Baseline Charakteristika und Faktor "Hirnmetastasen"

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
		IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (128)		512	(369-673)	265	(209-365)
PS Klasse 2 (129)		857	(522-NA)	390	(320-474)

PS Klasse 3 (129)	506	(351-741)	241	(164-350)
PS Klasse 4 (130)	385	(309-580)	245	(191-308)
PS Klasse 5 (128)	304	(242-404)	170	(139-245)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

Mittels Regressionsanalyse wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse die fehlenden Werte in den Baseline Charakteristika imputiert. Das mediane Überleben für die Patienten mit imputierten fehlenden Werten ergab folgende Ergebnisse pro Propensity Score Klasse.

Tabelle 9: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit Imputation bei fehlenden Werten der Baseline Charakteristika

Propensity Score Klasse	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
	IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (135)	513	(367-656)	252	(209-333)
PS Klasse 2 (135)	1142	(560-NA)	380	(308-512)
PS Klasse 3 (134)	471	(397-741)	258	(188-355)
PS Klasse 4 (136)	442	(353-621)	260	(190-336)
PS Klasse 5 (135)	359	(304-514)	209	(163-289)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

Auch für die Sensitivitätsanalyse „Patienten mit Hirnmetastasen“ wurden die fehlenden Werte in anderen Baseline Charakteristika durch eine Regressionsanalyse imputiert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit Imputation bei fehlenden Werten der Baseline Charakteristika und zusätzlichem Faktor "Hirnmetastasen"

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
		IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (152)		546	(422-673)	303	(224-390)
PS Klasse 2 (152)		626	(432-1553)	351	(302-421)
PS Klasse 3 (151)		417	(320-643)	220	(153-304)
PS Klasse 4 (152)		385	(328-502)	245	(200-315)
PS Klasse 5 (153)		312	(247-404)	181	(159-255)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

In weiteren Sensitivitätsanalysen wurden zudem die Berechnungen getrennt für die gepoolten Phase II/III Studien sowie für die retrospektiven Studien vorgenommen. Dabei wurden immer die kompletten Fälle und die Analyse mit Imputation der fehlenden Werte vorgenommen.

Tabelle 11: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit kompletten Werten der Baseline Charakteristika - gepoolte Phase II/III vs. CA184-024

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
		IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (65)		312	(229-586)	229	(191-317)
PS Klasse 2 (65)		355	(238-714)	238	(163-356)
PS Klasse 3 (66)		432	(321-869)	321	(244-471)

PS Klasse 4 (66)	506	(351-1024)	320	(245-537)
PS Klasse 5 (65)	376	(309-535)	309	(245-385)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

Tabelle 12: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit Imputation bei fehlenden Werten der Baseline Charakteristika - gepoolte Phase II/III vs. CA184-024

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage) IPI 3mg	95% KI	Medianes Überleben (Tage) DTIC	95% KI
PS Klasse 1 (66)		324	(259-651)	259	(206-324)
PS Klasse 2 (66)		355	(236-857)	236	(161-356)
PS Klasse 3 (66)		390	(298-918)	298	(188-410)
PS Klasse 4 (66)		509	(351-729)	320	(250-537)
PS Klasse 5 (66)		369	(302-580)	302	(245-376)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

Tabelle 13: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit kompletten Werten der Baseline Charakteristika - CA 184-332 und 338 vs. CA184-024

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage) IPI 3mg	95% KI	Medianes Überleben (Tage) DTIC	95% KI
PS Klasse 1 (101)		611	(509-952)	288	(222-369)
PS Klasse 2 (102)		1477	(757-NA)	421	(317-666)
PS Klasse 3 (101)		434	(351-1152)	220	(153-320)
PS Klasse 4 (102)		411	(352-898)	259	(217-328)
PS Klasse 5 (102)		404	(302-NA)	191	(139-289)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

Tabelle 14: Medianes Gesamtüberleben nach Propensity Score Klasse - Patienten mit Imputation bei fehlenden Werten der Baseline Charakteristika - CA184-332 und 338 vs. CA184-024

Propensity Klasse (n)	Score	Medianes Überleben (Tage)	95% KI	Medianes Überleben (Tage)	95% KI
		IPI 3mg		DTIC	
PS Klasse 1 (118)		586	(493-943)	262	(210-356)
PS Klasse 2 (120)		1142	(560-NA)	380	(274-435)
PS Klasse 3 (120)		580	(397-998)	244	(165-349)
PS Klasse 4 (119)		442	(369-863)	260	(222-331)
PS Klasse 5 (120)		375	(302-570)	191	(160-285)

PS: Propensity Score, 95% KI: 95% Konfidenzintervall, NA: Nicht bestimmbar

In der folgenden zusammenfassenden Tabelle sind in einer Übersicht die Hazard Ratios (HR) aller durchgeführten Analysen zum Gesamtüberleben dargestellt. Zudem ist das HR der fehlerhaften Analyse aus dem eingereichten Dossier dargestellt.

Tabelle 15: Hazard Ratios für das Gesamtüberleben pro Analyse

Analyse		N IPI	N DTIC	HR ^b (95% KI)
Fehlerhafte Analyse (Version Dossier vom 29.11.2013)		155	250	0,48 (0,37; 0,64)
Korrigierte und aktualisierte Analyse	komplett	335	250	0,52 (0,43; 0,65)
	imputiert^a	423	252	0,53 (0,43; 0,65)
Sensitivitätsanalyse - Faktor "Zeit seit initialer Melanom-Diagnose"		335	250	0,50 (0,40; 0,65)
Sensitivitätsanalyse - Faktor Hirnmetastasen	komplett	394	250	0,55 (0,45; 0,67)
	imputiert ^a	508	252	0,57 (0,47; 0,68)
Sensitivitätsanalyse -	komplett	77	250	0,69 (0,51; 0,94)

gepoolte Phase II/III vs. DTIC	imputiert ^a	78	252	0,69 (0,51; 0,94)
Sensitivitätsanalyse - CA184-332 und 338 vs. DTIC	komplett	258	250	0,48 (0,38; 0,62)
	imputiert ^a	345	252	0,49 (0,39; 0,61)
a: fehlende Werte in den Baseline Charakteristika wurden mittels Regressionsanalyse imputiert. b: Hazard Ratios adjustiert für die Propensity Scores				

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der ZVT DTIC wurden verschiedene Analysen durchgeführt, um den wichtigen patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben der beiden Behandlungen zu vergleichen: Neben der im Dossier dargestellten Analyse wurde eine korrigierte Analyse mit allen vorhandenen Daten sowie diverse Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hiermit konnte gezeigt werden, dass der im historischen Vergleich gezeigte Effekt keineswegs „auf eine Verzerrung durch den selektiven Ausschluss von Patienten [...] zurückzuführen“ (S. 15) ist.

In der Gesamtbetrachtung (Tabelle 15) zeigt sich ein sehr konsistentes Bild der Hazard Ratios mit Werten in einem Bereich von 0,48 bis 0,69. Die niedrigsten Hazard Ratios finden sich für den Vergleich der retrospektiven Studien für Ipilimumab vs. DTIC (demnach reduziert sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben zum Beobachtungszeitpunkt um 52% unter Ipilimumab gegenüber DTIC), die höchsten HR für den Vergleich der gepoolten Phase II/III Studien gegenüber DTIC (also noch immer eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 31% zugunsten Ipilimumab). Das HR gegenüber BSC bei vorbehandelten Patienten, das der G-BA für seine Beschlussfassung vom 02.08.2012 heranzog, betrug 0,68 (0,55; 0,85).

Zusammengenommen zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Ipilimumab gegenüber der ZVT, die auch in den weniger vorteilhaften Sensitivitätsanalysen statistische Signifikanz erreichen und deutlich klinisch relevant sind. Gemäß den Ausführungen im Methodenpapier 4.1. des IQWiG kann hier von einem „dramatischen Effekt“ gesprochen werden: „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nut-

zenbeleg sein können (...) In einer ersten Näherung wird vorgeschlagen, einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt [202]“ (20). Dies ist für den patientenrelevanten Zusatznutzen von I-pilimumab gegenüber DTIC bei therapie-naiven Patienten eindeutig gegeben.

Korrigierte und aktualisierte Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit

Für die Analyse auf Basis aller Patienten mit dem kompletten Satz an Baseline Charakteristika und nach Imputation der fehlenden Werte ergeben sich folgende Inzidenzraten und Hazard Ratios für die Zeit bis zum ersten Ereignis (Tabelle 16). Gegenüber dem Dossier werden zusätzlich die Endpunkte der immunvermittelten (ir) unerwünschten Ereignisse (UE), sowie den UE vom Schweregrad 3+4 vorgelegt, um das gesamte Sicherheitsprofil darzustellen. Zur Operationalisierung und Diskussion der irUE sei auf das bereits G-BA bewertete Dossier zur ersten Indikation vom 30.01.2012 verwiesen.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit (Inzidenzen und Hazard Ratios), Induktionsphase, Safety Population

Kategorie	Werte der Baseline Charakteristika	Patienten mit UE (IPI) n/N	Patienten mit UE (DTIC) n/N	HR (95% KI) ^b
UE	Komplett	72/74	233/250	1,09 (0,82; 1,43)
	Imputiert ^a	72/74	234/252	1,11 (0,84; 1,47)
UEA	Komplett	6/74	40/250	0,55 (0,23; 1,32)

Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von I-pilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.

	Imputiert ^a	6/74	40/252	0,51 (0,21; 1,24)
UE CTCAE Grad 3+4,	Komplett	28/74	60/250	1,66 (1,05; 2,63)
	Imputiert ^a	28/74	60/252	1,64 (1,03; 2,62)
SUE	Komplett	20/74	107/250	0,64 (0,39; 1,04)
	Imputiert ^a	20/74	108/252	0,65 (0,40; 1,06)
irUE	Komplett	48/74	73/250	2,86 (1,95; 4,19)
	Imputiert ^a	48/74	73/252	2,82 (1,92; 4,15)
irUE CTCAE Grad 3+4	Komplett	5/74	6/250	3,21 (0,90; 11,46)
	Imputiert ^a	5/74	6/252	3,51 (0,94; 13,06)
irUEA	Komplett	4/74	2/250	6,56 (1,09; 39,60)
	Imputiert ^a	4/74	2/252	4,80 (0,86; 26,77)
irSUE	Komplett	9/74	4/250	7,37 (2,11; 25,73)
	Imputiert ^a	9/74	4/252	6,99 (2,01; 24,29)
a: fehlende Werte in den Baseline Charakteristika wurden mittels Regressionsanalyse imputiert. b: Hazard Ratios adjustiert für die Propensity Scores				

Unter Berücksichtigung aller Patienten mit kompletten Werten zu den Baseline Charakteristika und nach Imputation zeigen sich für die Endpunkte SUE und UEA kleinere HRs als in der im Dossier dargestellten Population von nur 25 Patienten für Ipilimumab (SUE: HR = 0,95; 95% KI (0,48; 1,90), UEA: HR = 0,90; 95% KI (0,27; 2,98)).

Insgesamt zeigt sich für die Verträglichkeit -- wie für Ipilimumab im ersten Anwendungsgebiet (Studienbasis MDX010-020) mit Beschlussfassung vom 02.08.2012 – auf Grund des Wirkmechanismus ein erwartbarer größerer Schaden bezüglich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (irUE) mit statistischen Signifikanzen in den irUE, irUE mit CTCAE Grad 3+4, teilweise in den irUE, die zum Abbruch führten, und in den schwerwiegenden irUE. Ein größerer Schaden zeigt sich auch in den UE

mit CTCAE Grad 3+4.

Dagegen finden sich keine größeren Schäden in allen UE, die zum Abbruch führten und den SUE. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den im Dossier gezeigten Ergebnissen basierend auf nur 25 Ipilimumab-Patienten und konsistent zwischen den Analysen der kompletten Fälle und nach Imputation der fehlenden Werte.

Die im Dossier ausführlich dargestellte Einschätzung eines geringeren oder größeren Schadens wird damit bestätigt.

Zu den irUE führte der G-BA in den Tragenden Gründen der ersten Bewertung von Ipilimumab gegenüber der ZVT Best Supportive Care aus:

"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." (21).

Dieser Schlussfolgerung sieht B-MS auch im neuhinzukommenden Indikationsgebiet als zutreffend an.

2. Fehlende Berücksichtigung relevanter Störgrößen

Das IQWiG kritisiert, dass „weitere bekannte Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse nicht berücksichtigt“ wurden und nennt „z.B. viszerale Metastasen, Zeit seit Diagnose des Melanoms“ (S. 5). B-MS nimmt zu den genannten Störfaktoren Stellung. Welche weiteren Störfaktoren aus Sicht des IQWiG fehlen, wird nicht weiter spezifiziert und kann auf Basis der verfügbaren Literatur nicht nachvollzogen werden (2).

Viszerale Metastasen: Viszeraler Metastasen stellen ohne Zweifel einen prognostischen Faktor beim metastasierten Melanom dar (16), (2), der im Rahmen der AJCC Klassifikation durch das M-Stadium abgebildet wird. Hierbei werden Patienten mit viszeralen Metastasen unterteilt in M1b)

Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Nebenwirkungen“ zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Ipilimumab-Seite nur die Daten aus den prospektiven Studien heran, da retrospektiven Studien nicht nach den strengen Richtlinien von RCTs durchgeführt werden und daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Der Vergleich der Gesamtraten liegt nur als direkte Gegenüberstellung (nicht-adjustiert) vor und lässt daher keine vergleichenden Aussagen zu. Daneben liegen Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der Propensity-Score-Analysen vor. Für diese Auswertung gelten die unter „Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ entsprechend beschriebenen Einschränkungen.

Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Lungenmetastasen und M1c) weitere viszerale Metastasen, wie z.B. Lebermetastasen. In das Stadium M1c eingestuft werden alle Fernmetastasen mit dem einem erhöhten LDH-Wert(2). Beide Faktoren (M-Stadium und LDH) wurden in das PSM eingeschlossen, sodass von keiner relevanten Verzerrung ausgegangen werden kann.

Zeit seit Diagnose des Melanoms: „Zeit seit Diagnose“ wird in der Literatur nicht als bekannter prognostischer Faktor (2) diskutiert. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse im PSA bestätigt dies, eine systematische Verzerrung zugunsten Ipilimumab kann nicht bestätigt werden (5).

Vorgeschlagene Änderungen:

Mit dem gewählten Verfahren eines historischen Vergleichs, bei dem potentielle Störgrößen durch ein Propensity Score Analyse minimiert wurden, wurde die verfügbare Evidenz bestmöglich für die Fragestellung der Nutzenbewertung von Ipilimumab gegenüber DTIC aufbereitet. Die Generierung besserer Evidenz im Sinne eines direkten Vergleichs ist aus ethischen Gründen auch künftig nicht möglich. Zu Ipilimumab im Indikationsgebiet wird weitere Evidenz aus klinischen Studien zur Verfügung stehen, wenn auch nicht vergleichend zu DTIC oder BSC (s. Darstellung im Modul 4.3.1.1).

Mit dem vorgelegten korrigierten und aktualisierten historischen Vergleich sowie den Ausführungen zu weiteren Verzerrungspotenzialen können nach Ansicht von B-MS die vom IQWiG benannten Kritikpunkte behoben werden.

Wir gehen daher davon aus, die Therapieeffekte für die Endpunkte Gesamtüberleben (signifikante HR, verdoppelte Überlebensraten) und der Verträglichkeit von Ipilimumab gegenüber DTIC für alle unvorbehandelten Patienten, unabhängig vom Mutationsstatus, mit fortgeschrittenem Melanom in bestmöglicher Art und mit zugleich hinreichender Ergebnissicherheit dargestellt zu haben, sodass der patientenrelevante Zusatznutzen belegt werden kann.

Nur mit der Bestätigung eines Zusatznutzens für Ipilimumab wird die Versorgungssicherheit gewährleistet, da anderenfalls v.a. Patienten ohne BRAFV600-Mutation, denen keine andere Therapieoption zur Verfügung steht, zuerst mit DTIC behandelt werden müssten. Da der G-BA selbst

Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie *unbekannte Merkmale* nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.

	<p>festhält, dass für DTIC keine Hinweise auf Verlängerung des Gesamtüberlebens vorliegen, entspricht eine Therapie mit DTIC im unvorbehandelten fortgeschrittenen Melanom nicht dem heutigen Stand des Wissens. Wir bitten den G-BA diese wichtige Behandlungsrealität in der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab zu reflektieren.</p> <p>Bei der Entscheidung zum Zusatznutzen von Ipilimumab sollte zugleich die Rationale der EMA mit einfließen, die die Zulassungserweiterung unter Berücksichtigung der gesamten Evidenz zu Ipilimumab im Indikationsgebiet, insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der bereits zugelassenen Indikation sowie speziell anhand gepoolter Daten von Phase-II und Phase-III-Studien sowie zwei retrospektiver einarmiger Phase-IV-Studien mit therapienaiven Patienten erteilt hat.</p>	<p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p>
<p>Nr. 213, S. 4f.</p>	<p>Korrektur und Stellungnahme zum indirekten Vergleich</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 213:</p> <p>Das IQWiG bewertet auf Auftrag vom G-BA vom 11.03.2014 den vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib und schlussfolgert in Konsistenz mit dem Bericht 209, dass es die Therapieeffekte des vorgelegten historischen Vergleichs für nicht interpretierbar hält</p> <p><i>„(z. B. wegen des selektiven Ausschlusses von Patienten), kann dieser Effektschätzer auch nicht in einem nachgeschalteten indirekten Vergleich von Ipilimumab und Vemurafenib verwendet werden. Die ohnehin für Aussagen zum Zusatznutzen zu niedrige Ergebnissicherheit wird durch die Berücksichtigung dieser Daten in einem nachfolgenden indirekten Vergleich weiter erniedrigt.“</i></p> <p><i>„Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich sind daher insgesamt nicht interpretierbar und somit nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib abzuleiten.“</i></p> <p>Stellungnahme B-MS</p> <p>Der indirekte Vergleich fußt auf dem am 29.11.2013 vorgelegten historischen Vergleich, sodass auch hier die aktualisierten Ergebnisse vorgelegt werden (17). Es handelt sich um die bestverfügbare Evidenz zur Darstellung des Vergleichs von Ipilimumab im hinzugekommenen Anwendungs-</p>	

gebiet und die neue ZVT Vemurafenib.

In der Aktualisierung und Korrektur werden die Ergebnisse nach Imputation fehlender Baseline Charakteristika zugrunde gelegt, um eine konservative Abschätzung der Behandlungseffekte zu erreichen. In den folgenden zwei Tabellen sind die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, UE, SUE und UEA (d.h. die Endpunkte zur Verträglichkeit, die in beiden Studien erhoben wurden und für B-MS zugänglich sind) dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus dem indirekte Vergleiche (inkl. Sensitivitätsanalysen)

Ipilimumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Ipilimumab vs. Vemurafenib	
Studie Ipilimumab	HR (SE)	Studie Vemurafenib	HR (SE)	HR	95% KI
Alle Studien	0,53 (1,11)	BRIM3 1. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,37 (1,20)	1,43	0,95; 2,16
		BRIM3 2. Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	0,44 (1,16)	1,16	0,84; 1,72
		BRIM3 2. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,47 (1,16)	1,16	0,79; 1,62
		BRIM3 3.	0,62	0,85	0,62; 1,17

		Schnittpunkt, mit Zensierung der Cross-over Patienten	(1,13)		
		BRIM3 3. Schnittpunkt, ohne Zensierung der Cross-over Patienten	0,67 (1,12)	0,79	0,59; 1,07

DTIC: Dacarbazin, HR: Hazard Ration, KI: Konfidenzintervall; SE: Standardabweichung

Tabelle 18: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus dem indirekten Vergleich

Endpunkt	Ipilimumab vs. DTIC		Vemurafenib vs. DTIC		Ipilimumab vs. Vemurafenib	
	Studie Ipilimumab	RR (SE)	Studie Vemurafenib	RR (SE)	RR	95% KI
UE	Phase II/III	1,05 (1,04)	BRIM3	1,08 (1,04)	0,97	0,87; 1,09
SUE	Phase II/III	0,63 (1,23)	BRIM3	2,05 (1,17)	0,31	0,18; 0,51
UEA	Phase II/III	0,51 (1,50)	BRIM3	1,33 (1,43)	0,38	0,13; 1,11

DTIC: Dacarbazin, KI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, SE: Standardabweichung, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch führten

Die neuen Analysen auf Basis der imputierten Daten für die Ipilimumab Studien ändern die Bewertung von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib, wie sie im Dossier getätigt wurden, nicht grundlegend.

<p>Im Gesamtüberleben zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In den Sicherheitsendpunkten SUE und UEA ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ipilimumab, der sich als nicht quantifizierbarer geringerer Schaden bewerten lässt. Allerdings ist die Ergebnisicherheit durch die Verwendung des historischen Vergleichs von Ipilimumab zum Brückenkomparator DTIC zusätzlich zum generellen Vergleich im Rahmen indirekter Vergleiche weiter eingeschränkt, so dass zumindest gesagt werden kann, dass davon auszugehen ist, dass kein größerer Schaden durch Ipilimumab vorliegt.</p> <p>Es wird kein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib beansprucht. Wie bereits diskutiert kann der Vergleich der Substanzen die versorgungsrelevante Fragestellung nach der besten Therapiesequenz nicht beantworten und sollte mit entsprechender Zurückhaltung interpretiert werden. Patienten mit BRAFV600 positiver Mutation sollten mit der patientenindividuell besten Therapiesequenz behandelt werden können. Unabhängig vom Mutationsstadium kann Ipilimumab als Immunonkologikum Patienten die Chance auf Langzeitüberleben geben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Die neuen Analysen zum historischen Vergleich wurden genutzt, um auch den indirekten Vergleich zu Vemurafenib zu aktualisieren. Die im Dossier getroffenen Schlussfolgerungen ändern sich nicht.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib untersuchen.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich über Dacarbazin als mittelbaren Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Auf der Vemurafenib-versus-Dacarbazin-Seite wurde die Vemurafenib-Zulassungsstudie (BRIM-3) herangezogen, eine randomisierte, offene, direkt vergleichende Studie von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Auf der Ipilimumab-versus-Dacarbazin-Seite wurden die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin, entsprechend der zum Nachweis des Zusatznutzens für Patientengruppe a) vorgelegten Evidenz, zugrunde gelegt.</p> <p>Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnisicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert.</p>
--	---

		Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.
Nr. 209 S. 15	<p>Stellungnahme zur vorgelegten Metaanalyse zum Langzeitüberleben</p> <p>Analyse des IQWiG im Bericht 209:</p> <p><i>Die Analyse, in die Daten von insgesamt 3120 Patienten eingehen, ist ebenfalls nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin abzuleiten. Sie zeigt lediglich, dass einzelne Patienten nach einer Behandlung mit Ipilimumab über mehrere Jahre überlebt haben (der letzte Patient wurde nach ca. 118 Monaten zensiert). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten, die noch unter Risiko stehen, allerdings über die Zeit stark abnimmt. Bereits nach 2 Jahren sind dies nur noch 186 Patienten (ca. 6 %), nach 5 Jahren sogar nur noch 29 Patienten (0,9 %). Dadurch wird die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit im hinteren Bereich der Kaplan-Meier-Kurve extrem unsicher.</i></p> <p>Stellungnahme B-MS</p> <p>Unter den weiteren Unterlagen wurden im Dossier Ergebnisse aus einer Meta-Analyse von Ipilimumab-Studien zum Langzeitüberleben der mit Ipilimumab-behandelten Patienten dargestellt. B-MS hat sich entschlossen, dem G-BA diese Ergebnisse (für die Subpopulation der Patienten, die mit Ipilimumab 3mg/kg behandelt wurden) als weitere Unterlagen zu präsentieren, um auch den Aspekt des Langzeitüberlebens evidenzbasiert zu zeigen.</p> <p>BMS stimmt mit dem IQWiG überein, dass gerade zum Ende der Analyse die Anzahl der Patienten unter Risiko sehr klein wird und daher die Unsicherheit zum Ende des Beobachtungszeitraums zunimmt. Die Meta-Analyse wird von B-MS nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern soll den positiven Effekt von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben aus einer anderen Perspektive evidenzbasiert beleuchten und die Konsistenz der Ergebnisse aufzuzeigen.</p> <p>Die Aussagen dieser Meta-Analyse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Diese auf patientenindividuellen Daten beruhende Metaanalyse zum Langzeitüberleben nach Behandlung mit Ipilimumab 3 mg unterstreicht die</p>	

im historischen Vergleich gefundenen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und deutet auf einen substantiellen Anteil von Patienten hin, die langfristig von einer Therapie mit Ipilimumab profitieren können.

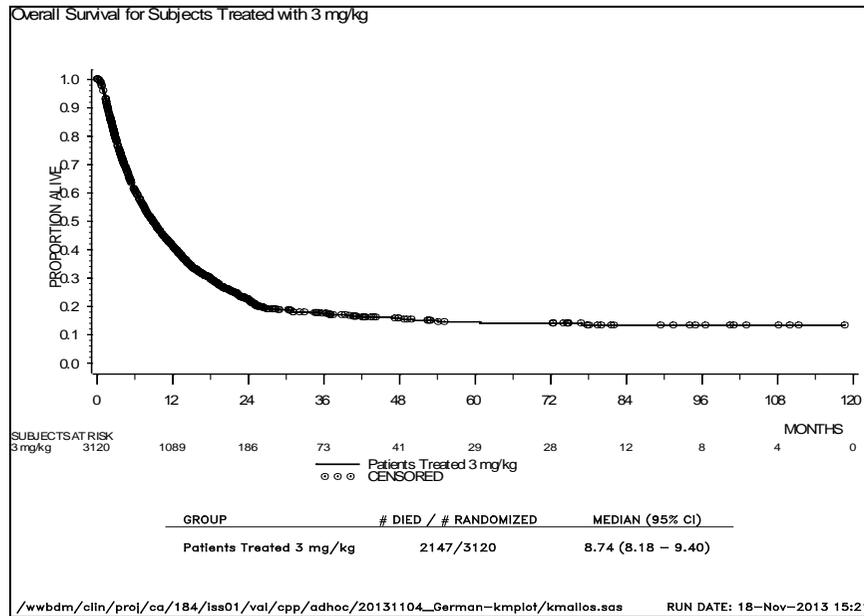


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens aller Patienten, die mit IPI 3mg behandelt wurden (alle Studien)

Vorgeschlagene Änderungen:

Es werden keine Änderungen im Vergleich zum Dossier vorgeschlagen.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

<p>Nr. 209, S. 37 S. 36 S. 37 S. 38</p>	<p>Stellungnahme zur Zielpopulation</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>„Um in Abgrenzung zur ersten Bewertung ausschließlich Patienten zu berücksichtigen, die bislang keine Vortherapie erhalten haben (d. h. neu-diagnostiziert sind), beschränkt sich der pU bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2013 auf die Inzidenz.“</p> <p>„Nach Rücksprache mit dem G-BA ist in der vorliegenden Bewertung nur die Gruppe an Patienten zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.“</p> <p>„Laut PEI sind nur diejenigen Patienten als unvorbehandelt anzusehen, die zuvor keine Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben“.</p> <p>„Als Obergrenze ist unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte ein um bis zu das dreifache höherer Wert durchaus wahrscheinlich (d. h. zwischen circa 500 bis 1500 Patienten, die als unvorbehandelt anzusehen sind; sowie circa 2000 bis 3000 Patienten, die als vorbehandelt anzusehen sind).“</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Die Bestimmung der Population von Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom war bereits Gegenstand von vier Beschlüssen des G-BA.</p> <p>Die erste G-BA Beschlussfassung zu Ipilimumab hat die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom quantifiziert, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Der G-BA hatte dafür die vom IQWiG ermittelten Zahlen zugrunde gelegt und beziffert die Population auf ca. 3.100.</p> <p>Das IQWiG begründete seine Berechnung in der Bewertung von Ipilimumab mit der Annahme, dass „nahezu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen zuvor eine Therapie erhalten haben“. Aus Sicht des IQWiG umfasst die Bedingung „die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben“ neben einer systemischen anti-neoplastischen Therapie auch eine Operation oder eine andere supportive Therapie (22). Dem war der G-BA gefolgt. In Konsistenz bezeichnet B-MS diese Population im aktuel-</p>	
--	--	--

len Dossier 3B als „vorbehandelt im weiteren Sinne“ (s. Modul 3B. Abschnitt 3.2.1).

In der Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 06.09.2012 wurde die Zielpopulation (GKV) mit ca.1.400 Patienten festgelegt (23). Diese Zahl wurde in der Nutzenbewertung von Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf) vom 06.03.2014 unter Bezugnahme auf das erste Verfahren unverändert zugrunde gelegt (24). Diese Zahl begründet sich auf der vom IQWiG (25) geschätzten plausiblen Untergrenze von 1.382 GKV-Patienten (26). Bei den 1.382 Patienten handelt es sich um die BRAF-V600 Mutation-positive Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Der Berechnung des IQWiG liegt der vom Hersteller mit 46% angegebene Anteil BRAF-V600-Mutation-positiver Patienten zugrunde, woraus sich eine hochgerechnete Gesamtpopulation von 3.043 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ergibt. In seiner Beschlussfassung vom 03.04.2012 folgt der G-BA dieser Quantifizierung (4).

Die Angabe zu Ipilimumab vom 02.08.2012 ist somit konsistent mit der auf die Gesamtpopulation hochgerechneten Population entsprechend der Beschlusslage zu Vemurafenib und zu Dabrafenib.

Um die Konsistenz zur bisherigen Spruchpraxis (~3.000 GKV Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) zu gewährleisten, hat B-MS zur Ermittlung der neu hinzukommenden Zielpopulation die Inzidenz des fortgeschrittenen Melanoms, also die neu-diagnostizierten Patienten herangezogen. Bei den neu-diagnostizierten Patienten (max. 504) handelt es sich per definitionem um auch im weiteren Sinne nicht-vorbehandelte Patienten.

B-MS betont, dass in Konsistenz mit dem ersten Beschluss zu Ipilimumab die vom G-BA zugrundegelegte Gesamtpopulation um diese inzidenten 504 Patienten zu reduzieren ist. Hiervon kommen 207 Patienten für eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Frage, der für diese Patienten als ZVT angesehen wird (Anteil 41%, s. Modul 3B Abschnitt 3.2.3).

Das IQWiG stimmt dieser Herleitung grundsätzlich zu. Es bleibt dabei missverständlich, dass das IQWiG in Summe für die Gesamtpopulation 3.500 (je nach Interpretation der dargestellten Spannen sogar bis zu 4.500) Patienten ausweist und somit um bis zu ca. 50 % über den vom G-BA in vorangegangenen Verfahren festgelegten Populationsgrößen liegt.

Gegenüber dem ersten Bewertungsverfahren zu Ipilimumab ändert das

	<p>IQWiG sein Verständnis des Begriffes „Vorbehandlung“ ab und begründet damit die Einbeziehung von Rezidivpatienten. Das neue Indikationsgebiet definiert das IQWiG als „<i>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</i>“ (S. 4). B-MS stimmt dieser Definition des neuen Anwendungsgebietes zu.</p> <p>Das IQWiG scheint damit der Definition der „Vorbehandlung im engeren Sinne“ zu folgen, die B-MS im Modul 3B definiert hat (s. Abschnitt 3.2.1). Zur Quantifizierung der Rezidivpatienten nutzt das IQWiG seine Berechnung zu Dabrafenib (27) und räumt hierzu ein, dass seine Berechnung zur Überschätzung und Doppelzählung führen würde.</p> <p>Dem stimmen wir in Konsistenz mit der Berechnung der Gesamtpopulation auf Basis der Mortalitätszahlen (s. Modul 3A vom 30.01.2012) zu. Unter Berücksichtigung der vom IQWiG benannten aber nicht näher quantifizierten Überschätzung und Doppelzählungen halten wir eine Gesamtzahl von 1.200 unvorbehandelten (neu-diagnostizierte und rezidierte) Patienten für realistisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den G-BA auch für Ipilimumab um die einheitliche Berechnung der Obergrenze der Gesamtpopulation des fortgeschrittenen Melanoms.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) als plausibel bewertete Spanne von ca. 500 bis 1 500 GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht-vorbehandeltem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugrunde.</p>
<p>Nr. 209, S. 1</p>	<p>Stellungnahme zur fehlenden Einbindung eines medizinisch-fachlichen Beraters</p> <p>Analyse des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG gibt an, keine externe medizinisch-fachliche Beratung eingebunden zu haben, da keine Sachverständigen identifiziert werden konnten.</p> <p>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</p> <p>B-MS bedauert, dass keine aktuelle medizinisch-fachliche Beratung in Anspruch genommen wurde und somit keine Möglichkeit bestand, die im</p>	

	<p>Umbruch befindliche Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms - insbesondere in den vom IQWiG explizit benannten Aspekten "Patienten im deutschen Versorgungsalltag" sowie "Stand der medizinischen Praxis" - in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um zu den im Rahmen der medizinisch-fachlichen Beratung erörterten Themen Stellung nehmen zu können, sollten – auch im Sinne der Transparenz – Fragen an und Antworten des Beraters veröffentlicht werden. Ferner sollte die Einbindung mehrerer Sachverständiger (unter Berücksichtigung der medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen) erfolgen, um möglichst umfassende und belastbare Aussagen in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Nr. 209</p> <p>S. 24ff. S. 30f.</p> <p>S. 12</p>	<p>Technische Anmerkungen</p> <p>B-MS nimmt in einer separaten Anlage zu einigen technischen Aspekten Stellung, die vom IQWiG kritisch angemerkt wurden (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung: - 2.7.2.3.2 Studienpool, hier: Eignung des Komparators DTIC: (29) <p>Zur Eignung des Komparators schlussfolgert das IQWiG:</p> <p><i>„Die im Vergleich des pU eingeschlossenen Patienten erfüllen hinsichtlich der Patientenpopulation und der Intervention / des Komparators weitgehend die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Einzelne abweichende Aspekte werden in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert, sind aber nicht ausschlaggebend für die Eignung des Vergleichs des pU.“</i></p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation. YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Oktober 2013.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(4):379-85. PubMed PMID: 21858832.
3. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information. YERVOY™ (ipilimumab). Injection, for intravenous infusion: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf; 2011.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 03.04.2014.
5. European Medicines Agency. Assessment Report. Yervoy. International non-proprietary name: IPILIMUMAB. Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0008. London, UK: European Medicines Agency; 2013.
6. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1 - AWMF-Register-Nummer: 032-024OL. Berlin 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. April 2013, in Kraft getreten am 26. November 2013. Berlin 2013.
8. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 May;61(5):733-7. PubMed PMID: 22382362. Epub 2012/03/03. eng.
9. Jackson J, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow S, Alaparthi S, et al. Assessment of association between BRAF mutation status in melanoma Abstract tumors and response to ipilimumab. 2011.
10. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, et al. BRAF-V600 Mutations Have No Prognostic Impact in Stage IV Melanoma Patients Treated with Monochemotherapy. *PLoS ONE* 9(2): e89218 doi:10.1371/journal.pone.0089218. 2014.
11. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):809-19. PubMed PMID: 20818844. Pubmed Central PMCID: 3724529. Epub 2010/09/08. eng.
12. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010 Dec 16;468(7326):973-7. PubMed PMID: 21107323. Pubmed Central PMCID: 3143360. Epub 2010/11/26. eng.
13. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014 Feb 27. PubMed PMID: 24577748. Epub 2014/03/01. Eng.
14. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Vecchio MD, Marchetti P, Cappellini GC, et al. Sequential Treatment with Ipilimumab and BRAF Inhibitors in Patients With Metastatic

Melanoma: Data From the Italian Cohort of the Ipilimumab Expanded Access Program. Cancer Invest. 2014 Apr;32(4):144-9. PubMed PMID: 24484235. Epub 2014/02/04. eng.

15. Bristol-Myers Squibb Company. Ipilimumab (BMS-734016/MDX-010). Korn Model Analysis Of Overall Survival Of Previously Untreated And Chemotherapy Naive Advanced Melanoma Subjects. 2014.

16. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

17. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Zusatzdokument: Korrigierte und aktualisierte Analyse (historischer Vergleich Ipilimumab vs. Dacarbazin). 04.04.2014.

18. Bristol-Myers Squibb Company. Study 332+338. 31.03.2014.

19. Schafer JL. Analysis of Incomplete Multivariate Data. New York: Chapman and Hall; 1997.

20. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2013.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 02.08.2012.

22. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag: A12-07, Version 1.0, Stand: 27.04.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2012.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 06.09.2012.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 06.03.2014.

25. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A12-08, Version 1.0, Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2012.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 06.03.2014.

27. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A13-35, Version: 1.0, Stand: 23.12.2013. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2013.

28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Stellungnahme zu technischen Aspekten. 2014.

29. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Medianes Gesamtüberleben DTIC in klinischen Studien, aus (aktualisierten) eigenen Recherchen und Vemurafenib-Dossier. 2014.

Stellungnahme zu technischen Aspekten (Literaturrecherche, Informationsbeschaffung, Eignung verwendeter Dacarbazin-Daten)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
S.24, Z.17ff. sowie S.26, Z.7ff.	<p>Methodik und Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche</p> <p>Hinsichtlich der bibliografischen Literaturrecherche für Studien zum direkten Vergleich stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung von Ipilimumab (IQWiG, 2014*) fest:</p> <p><i>„Um die relevanten Studien zu Ipilimumab zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.</i></p> <p><i>Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 328 Gesamttreffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 546 (siehe Modul 4, Anhang 4-A, MEDLINE-Suchstrategie, Seite 219, Zeile 34). Die Strategie für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE kann nicht in Gänze nachvollzogen werden, da die Strategie über die Suchoberfläche embase.com durchgeführt wurde, zu der das IQWiG keinen Zugang hat. Allerdings können die Abweichungen in den Trefferzahlen nicht alleine auf die Suchoberfläche zurückgeführt werden.“</i></p> <p>Hinsichtlich der bibliografischen Literaturrecherche für Studien zum indirekten Vergleich führt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die gleichen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	<p>Argumente bezüglich der divergierenden Anzahl an Treffern an (IQWiG, 2014*).</p> <p>Anmerkung Bristol-Myers Squibb:</p> <p>B-MS hat zur Überprüfung der oben beschriebenen Problematik zeitgleich sowohl über die Suchoberfläche embase.com als auch über die Suchoberfläche PubMed (ncbi.nlm.nih.gov) in der Literaturlatenbank Medline die beiden bibliografischen Literaturrecherchen (für den direkten Vergleich und für den indirekten Vergleich) wiederholt.</p> <p>Bei Betrachtung der Ergebnisse für einzelne Suchbegriffe aus der Suchstrategie zeigen sich zwischen den beiden betrachteten Suchoberflächen Abweichungen in der Trefferanzahl in einer Spanne von 0 bis 100 %. Diese Abweichungen sind unsystematisch und weisen nicht in eine bestimmte Richtung, d.h. stellenweise sind erheblich höhere Trefferzahlen für die Suchoberfläche PubMed und stellenweise erheblich höhere Trefferzahlen für die Suchoberfläche EMBASE zu beobachten.</p> <p><u>Die Dokumentation der Recherchen wird auf Anfrage gestellt.</u></p> <p>Wir vertreten die Ansicht, dass die Abweichungen in den Trefferzahlen auf die unterschiedlichen Suchoberflächen zurückzuführen sind.</p> <p>Die Suchoberfläche PubMed umfasst die Medline Datenbank inklusive weiterer Zitationstypen wie „In-Process“-Zitationen, „Ahead-of-print“-Zitationen, Zitationen vor 1966 und andere (Factsheet MEDLINE, PubMed and PMC*). In embase.com sind nur vollständig verschlagwortete Dokumente aus Medline aufgenommen, diese werden täglich aktualisiert (DIMDI FAQ*). Das Wortnetz zur Verschlagwortung (Thesaurus) in embase.com umfasst jedoch mehr als doppelt so viele Begriffe wie der Thesau-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	rus in PubMed (Screenshot EMBASE Training and Support*). B-MS bittet den G-BA um verbindliche Vorgaben zur Verwendung von Suchoberflächen für die bibliografische Literaturrecherche.	
S.24, Z.30 S.25, Z.3ff.	<p>Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung</p> <p>Hinsichtlich der bibliografischen Literaturrecherche für Studien zum direkten Vergleich stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung fest: „Es ist zudem fraglich, ob die Selektion wie angegeben umgesetzt wurde.“</p> <p><i>Für den direkten Vergleich wurden in Schritt 1 keine Referenzen im Volltext und in Schritt 2 13 Volltexte gesichtet, die alle eingeschlossen wurden. Dieses Selektionsergebnis erscheint konstruiert. Die Erfahrung zeigt, dass regelhaft Referenzen im Volltext begutachtet werden müssen, um den Ein- oder Ausschluss von bestimmten Referenzen abschließend bewerten zu können. Zudem wurden für alle Recherchen nicht wie üblich Studienfilter verwendet, obwohl dadurch hohe Trefferzahlen entstanden sind, die hätten vermieden werden können.“</i></p> <p>Anmerkung Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Da das IQWiG nicht konkretisiert, worin die „konstruierte Selektion“ genau besteht, kann B-MS an dieser Stelle nur grundsätzlich antworten.</p> <p>Bei beiden oben genannten Schritten der bibliografischen Recherche für den direkten Vergleich wurden nicht relevante Referenzen über die Prüfung des Titels und des Abstracts anhand von vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen (siehe Modul 4 S. 65). Im Fall des Schrittes 2 wurden 13 Publikationen im Volltext überprüft (siehe Modul 4,</p>	

3

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	S.66) und schlussendlich eingeschlossen (siehe Modul 4, S.66). Eine Überprüfung der Relevanz von Studien anhand von Titel und Abstract entspricht der gängigen Selektionspraxis. Bei onkologischen Indikationen ist regelhaft die Anzahl an randomisierten klinischen Studien limitiert. Insofern ist es plausibel, wenn bereits in einer Überprüfung anhand von Titel und Abstract alle relevanten Studien identifiziert werden. B-MS vertritt die Ansicht, dass die Selektion einwandfrei und nach methodischen Standards durchgeführt wurde. So wurden beispielsweise auch im Dossier des Wirkstoffes Crizotinib bereits alle relevanten Publikationen anhand des Titels und des Abstracts eingeschlossen und nicht relevante ausgeschlossen. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zu diesem Wirkstoff nicht den Vorwurf „konstruierte Selektion“ formuliert (Dossier Crizotinib Modul 4, Nutzenbewertung IQWiG zu Crizotinib*). B-MS nimmt den Hinweis zur Verwendung von Suchfiltern zur Kenntnis und wird in Zukunft den Einsatz von Suchfiltern erwägen. Die Verwendung von Studienfiltern kann jedoch kontrovers diskutiert werden. Eine Studie zum Gebrauch von methodologischen Studienfiltern zur Identifizierung von Diagnostikstudien zeigt beispielsweise auf, dass der Einsatz von Studienfiltern zum Wegfall relevanter Publikationen führen kann (Leeflang et al. 2005*). Eine weitere Studie beschäftigt sich mit der Entwicklung von Suchstrategien, um fundierte klinische Therapiestudien zu identifizieren (Wong et al. 2006*). B-MS vertritt die Ansicht, dass das Nicht-Verwenden von Suchfiltern jedenfalls in keinem Fall fehlerhaft ist, da eine höhere Trefferzahl resultiert	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	und somit die Recherche „konservativ“ ist. Vorgeschlagene Änderung: B-MS BMS bittet um Klarstellung durch den G-BA, dass die Selektion gemäß den Standards durchgeführt wurde und keinesfalls "konstruiert" war, sowie dass die Verwendung von Studienfiltern keine Forderung des G-BA darstellt.	
S.25, Z.11ff.	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung Bewertung des IQWiG: Hinsichtlich der Studienregisterrecherchen für Studien zum direkten Vergleich stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung fest: <i>„Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen, dies hat folgende Gründe: Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für EU Clinical Trials Register. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 0 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 26 (siehe Modul 4 B, Anhang 4-B, EU Clinical Trials Register Strategie, Seite 231). Eine Überprüfung der Strategie in PharmNet Bund war nicht möglich, da vom pU lediglich Suchbegriffe aufgelistet wurden und die Originalsyntax nicht dokumentiert wurde.“</i> Anmerkung Bristol-Myers Squibb: Der pU bekräftigt, dass die Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register zum Zeitpunkt der Recherche (13.11.2013) 26 Treffer erzielte. Im	

5

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Anhang wird die Dokumentation der Recherche beigefügt. Die Recherche in PharmNet Bund erfolgte nach den angegebenen Begriffskombinationen (UND-Verknüpfungen) (siehe Modul 4, Anhang 4-B PharmNet Bund Strategie, S.231) unter „Klinische Prüfungen“ und „Recherche“ auf pharmnet-bund.de. Beispiel: Für die UND-Verknüpfung melanoma UND ipilimumab wurde wie folgt vorgegangen: melanoma wurde eingegeben in das Feld „Suche nach“. Es wurde eine Eingabezeile hinzugefügt, die UND-Verknüpfung ausgewählt und in das zweite Feld „Suche nach“ wurde ipilimumab eingegeben. Für beide Suchbegriffe wurde rechts die Suchfunktion „in Textfelder“ aktiviert. Ebenso wurde vorgegangen für die weiteren UND-Verknüpfungen (melanoma UND yervoy etc.), die unter Modul 4, Anhang 4-B PharmNet Bund Strategie angegeben sind. Eine Addition aller Treffer der UND-Verknüpfungen ergibt die Trefferzahl 28. <u>Die Dokumentation der Recherchen wird auf Anfrage zugestellt.</u> Vorgeschlagene Änderung: B-MS schlägt hier keine Änderung vor, möchte aber nochmals darauf verweisen, dass die Studienregisterrecherche korrekt durchgeführt wurde.	
S.26, Z.17ff.	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung Bewertung des IQWiG: Hinsichtlich der bibliografischen Literaturrecherche für Studien zum indi-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>rekten Vergleich stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung fest: <i>„Zusätzlich erfolgte bei der Selektion eine Einschränkung der Ergebnisse für den indirekten Vergleich ab dem Jahr 2002, die in der Methodik zwar benannt, aber nicht erläutert wird. Diese Einschränkung kann nicht nachvollzogen werden.“</i></p> <p>Anmerkung Bristol-Myers Squibb: Zum Zeitpunkt der Recherchen war das Jahr 2013 noch nicht abgeschlossen (06.11.2013). B-MS hat bei der Selektion der Ergebnisse für den indirekten Vergleich die Einschränkung auf Studien ab dem Jahr 2002 vorgenommen, um die Evidenz der vergangenen 10 Jahre einzuschließen. Dieser Zeithorizont erschien uns in dem sich schnell wandelnden Indikationsgebiet des malignen Melanoms als ein ausreichend langer Zeitraum, um die relevanten Studien für den indirekten Vergleich zu identifizieren..</p>	
S.30, Z.7ff.	<p>Stellungnahme zur Eignung der eingeschlossenen Dacarbazin-Studienpopulation</p> <p>Bewertung des IQWiG: Hinsichtlich des Komparators im indirekten Vergleich stellt das IQWiG in der Nutzenbewertung fest: <i>„Der pU schließt den Dacarbazin-Arm aus der Studie CA184024 in den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich ein, da dies die einzige RCT im relevanten Anwendungsgebiet ist, für die er über die notwendigen patientenindividuellen Daten für die Propensity Score Analyse verfügt. Der pU führt keine systematische Suche nach weiteren Studien zu Dacarbazin für den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich durch. Das stellt aber eine</i></p>	

7

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p><i>weitere Limitation der Daten auf der Dacarbazin-Seite dar.</i></p> <p><i>Um die Vergleichbarkeit des Dacarbazin-Armes aus der Studie CA184024 mit denjenigen anderer Studien zu zeigen, legt der pU in Modul 4 ergänzend eine Abbildung aus einer internen Analyse vor, in der Kaplan-Meier-Kurven zu Dacarbazin-Armen aus verschiedenen Studien vergleichend dargestellt sind (siehe Abbildung 1). Einen Volltext zu dieser Analyse liefert der pU nicht, sodass die bibliografische Suche des pU nicht überprüft werden kann.</i></p> <p><i>Ein Abgleich mit dem Rechercheergebnis einer Suche nach Dacarbazin-Studien im Dossier zu Vemurafenib (Modul 4A, S.102, Tabelle 4-30, [23]) gibt allerdings einen Hinweis darauf, dass mehrere Dacarbazin-Studien fehlen (z.B. Bedikian 2006 [24], Middleton 2007 [25], McDermott 2008 [26]), sodass nicht von einer adäquaten Suche ausgegangen werden kann. Aus einem Abgleich des Gesamtüberlebens unter Dacarbazin in diesen Studien mit den in Abbildung 1 dargestellten Ergebnissen ergibt sich jedoch kein wesentlich abweichendes Bild.</i></p> <p><i>Aus Sicht des pU verdeutlicht die Abbildung, dass der Dacarbazin-Arm in der Studie CA184024 im Vergleich zu historischen, publizierten Studien zu Dacarbazin tendenziell höhere Überlebensraten liefert. Dem wird dahingehend gefolgt, dass die alleinige Berücksichtigung der Studie CA184024, auch unter Berücksichtigung weiterer Studien zu Dacarbazin, wahrscheinlich nicht zu einer (weiteren) Überschätzung des Therapieeffektes zugunsten Ipilimumab hinsichtlich des Gesamtüberlebens führt. Für diese Nutzenbewertung wird daher akzeptiert, dass der pU nicht nach weiterer Evidenz zur Behandlung mit Dacarbazin sucht.“</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Bristol-Myers Squibb:</p> <p>Auch wenn das IQWiG schlussfolgert, dass der eingeschlossene Studienarm akzeptiert wird, nimmt B-MS zu den aufgeführten Punkten Stellung und legt eine aktualisierte Recherche vor.</p> <p>Die in Modul 4 ergänzend vorgelegten internen Analysen, in denen Kaplan-Meier-Kurven zu Dacarbazin-Armen aus verschiedenen Studien vergleichend dargestellt werden (siehe Modul 4, Abbildung 1, S.41), entstammen dem BMS-internen Bericht: Systematic Literature Review to identify RCTs for the first line treatments for unresectable stage IIIC/IV melanoma (Bericht wird auf Anfrage zugestellt).</p> <p>Im Rahmen dieses Berichts wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien mit Monotherapiearmen mit Dacarbazin zu identifizieren (die dokumentierte Suchstrategie wird auf Anfrage zugestellt). Da die Recherche des Berichtes darauf ausgerichtet war Publikationen bis zum Jahr 2011 zu identifizieren, wurde für diese Stellungnahme ein Update der Recherche bis einschließlich 2014 durchgeführt (die dokumentierte Suchstrategie wird auf Anfrage zugestellt). Durch das Update der Recherche konnten zwei weitere relevante Publikationen aufgenommen werden (Cui 2013, Robert 2013*).</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung auch auf das Rechercheergebnis einer Suche nach Dacarbazin-Studien im Dossier zu Vemurafenib vom 02.09.2013 (Nutzenbewertung S.30, Z.18ff.).</p> <p>Mittels eines qualitativen Abgleichs der bibliografischen Suchstrategien des Vemurafenib-Dossiers, des Ipilimumab-Dossiers (Studienregister für den indirekten Vergleich, S. 232 f.) sowie oben genannten B-MS internen</p>	

9

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DTIC-Recherche können keine Unterschiede festgestellt werden, die einen Hinweis darauf geben, warum die oben genannten Studien für das Ipilimumab-Dossier nicht identifiziert wurden.</p> <p>Aus den im Nutzendossier zu Vemurafenib angeführten Studien zu Dacarbazin wurden die folgenden Studien im Ipilimumab Nutzendossier nicht berücksichtigt - werden aber nun mit in die Darstellung einbezogen (Referenz 29 der B-MS Stellungnahme): O'Day 2011, Weber 2009, McDermott 2008, Middleton 2007, Schadendorf 2006, Chiarion 2001, Falkson 1998 und Bajetta 1994 (Dossier Vemurafenib, Quellen der genannten Publikationen*). Alle weiteren, im Vemurafenib-Dossier genannten Publikationen zu Dacarbazin oder Temozolomid, die für das Ipilimumab-Dossier nicht identifiziert wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da entweder keine oder unpassende Monotherapiearme mit Dacarbazin berichtet werden.</p> <p>Referenz 29 der B-MS Stellungnahme listet die mittels der aktualisierten Recherche der B-MS sowie den berichteten Rechercheergebnissen im Nutzendossier Vemurafenib identifizierten Studien, aufsteigend sortiert nach berichtetem medianen Gesamtüberleben im DTIC-Arm. Der Studienarm der CA184-024 (Robert et al.*) befindet sich dabei im Mittel.</p> <p>Berücksichtigt man zudem das mit der Metaanalyse von Korn et al. geschätzte mittlere Gesamtüberleben von 6,2 Monaten bei Patienten mit fernmetastasiertem Melanom (Referenz 16), so bestätigt sich die Schlussfolgerung, dass der eingeschlossene DTIC-Arm ein angemessener, wenn nicht sogar eher konservativer Vergleich ist.</p>	

Literaturverzeichnis: * die referenzierte Literatur wird auf Anfrage bereitgestellt.

Tabelle: Medianes Gesamtüberleben DTIC in klinischen Studien, aus (aktualisierten) eigenen Recherchen und Vemurafenib-Dossier

#	Studie	Medianes Gesamtüberleben DTIC (95 % Konfidenzintervall, sofern publiziert)	Substanzen anderer Studienarme
1	Avril 2004 ⁶	5,6 Monate (5,03 – 6,54)	Fotemustin
2	Chapman 1999 ⁶	6,3 Monate (5,4 – 8,7)	Dartmouth Regimen (Dacarbazin + Cisplatin + Carmustin + Tamoxifen)
3	Middleton 2000 ⁶	6,4 Monate	Temozolomid
4	Chiarion 2001 ⁸	7 Monate	Dacarbazin + Carmustin + Cisplatin + Tamoxifen (DBDT regimen)
5	Young 2011 ⁶	7,2 Monate (4,4 – 9,0)	Dacarbazin + Interferon-alfa-2a
6	Bedikian 2011 ⁶	226 Tage ² (191 – 263)	Docosahexaenoic acid-paclitaxel
7	Middelton 2007 ⁶	231 Tage ⁵ (157 – 291)	Histamindihydrochlorid (HDC) + Interleukin-2 (IL-2) + Interferon-alfa-2b (IFN)
8	Bedikian 2006 ⁶	7,8 Monate	Oblimersen + Dacarbazin
9	O'Day 2011 ⁸	8,0 Monate (Range: 1,2-29,0)	5 mg/kg ⁻¹ Intetumumab 10 mg/kg ⁻¹ Intetumumab Dacarbazin + Intetumumab
10	Cui 2013 ⁷	8,0 Monate (7,1 – 8,9)	Endostar + Dacarbazin
11	Thomson 1993 ⁶	269 Tage ³ (178 – 1045)	Dacarbazin + Interferon-alfa-2a
	Robert 2011^{1,6}	9,1 Monate (7,8 – 10,5)	Ipilimumab + Dacarbazin
12	Patel 2011 ⁶	9,4 Monate	Temozolomid
13	Falkson 1991 ⁶	9,6 Monate	Dacarbazin + Interferon alfa-2b
14	Falkson 1998 ⁸	9,99 Monate (6,83 – 13,6)	Dacarbazin + Interferon Dacarbazin + Tamoxifen Dacarbazin + Interferon + Tamoxifen
15	Robert 2013 ⁷	10,5 Monate (9,6 – 14,7)	Selumetinib + Dacarbazin
16	Kefford 2010 ⁶	10,6 Monate (6,9 – 14,7)	Bosentan + Dacarbazin
17	Bajetta 1994 ⁸	11 Monate	Dacabazin + rekombinantes Interferon-alfa-2a (3 mIU) Dacabazin + rekombinantes Interferon-alfa-2a (9 mIU)
18	Schadendorf 2006 ⁸	11,6 Monate (6,83 – 13,6)	DC-Impfung
19	Weber 2009 ⁸	11,7 Monate	10 mg PF-3512676 (CpG oligodeoxynucleotide) 40 mg PF-3512676 (CpG oligodeoxynucleotide) PF-3512676 + Dacarbazin
20	McDermott 2008 ⁸	51,3 Wochen ⁴ (40,7 – 72,0)	Sorafenib + Dacarbazin
¹ CA184024 Studie ² entspricht etwa 7,5 Monaten (Annahme: Division durch 30) ³ entspricht etwa 9 Monaten (Annahme: Division durch 30) ⁴ entspricht etwa 12,0 Monaten (Annahme: Multiplikation mit 7, dann Division durch 30) ⁵ entspricht etwa 7,7 Monaten (Annahme: Division durch 30) ⁶ Publikationen aus der MAPI-Recherche bis einschließlich 2011 ⁷ Publikationen aus dem Update der MAPI-Recherche (2011 bis 2014) ⁸ Zusätzliche, relevante Publikationen aus dem Vemurafenib-Dossier			

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Module 3B und 4B

*Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen
[, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]*

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender
Unterlagen/Angaben
(gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Korrektur Tabelle Z-11

Stand: 22.01.2014

4.3.1.3.4 Verträglichkeit – H2hH

Nachbesserung Tabelle Z-11: Darstellung vereinheitlicht bzgl. Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) während des Induktionsregims für die Sicherheitspopulationen der Einzelstudien sowie der gepoolten Phase II/III.

Tabelle Z-1A: [Tabelle 4-52] Anzahl der Patienten mit UE zum Vergleich Ipilimumab 3mg vs. DTIC aus dem H2hH – Ergänzung der Einzelstudien der Phase II/III, Sicherheitspopulationen, Induktionsregime

Endpunkt	IPI 3 mg	IPI 3 mg	IPI 3 mg	IPI 3 mg	IPI 3 mg
	Phase II/III (n=74)	022 (n=8)	004 (n=17)	008 (n=37)	020 (n=12)
Anzahl Patienten (%)					
UE	72 (97)	8 (100)	16 (94)	37 (100)	11 (92)
SUE	20 (27)	1 (13)	8 (47)	10 (27)	1 (8)
UEA	6 (8)	0 (0)	3 (18)	3 (8)	0 (0)

IPI: Ipilimumab, UE: unerwünschte Ereignisse, SUE: schwerwiegende UE, UEA: UE, die zum Therapieabbruch geführt haben

Quelle: B-MS interne Informationen: chemotherapienaive Patienten; Anzahl der Patienten mit UE während des Induktionsregims; Sicherheitspopulation

Brunschier, Esther

Von: Pavlovskis, Elke <elke.pavlovskis@bms.com> im Auftrag von Neugebauer, Dierk <Dierk.Neugebauer@bms.com>
Gesendet: Dienstag, 1. April 2014 13:55
An: Müller, Thomas; Brunschier, Esther
Cc: Slawik, Lara
Betreff: Mit der Bitte um Kenntnisnahme: Nutzendossier Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet, hier: Korrektur des Datensatzes

Sehr geehrte Frau Brunschier, sehr geehrter Herr Müller,

wir möchten wir Sie heute - noch vor Ablauf der Frist zur schriftlichen Stellungnahme – über einen Datenfehler im Nutzendossier Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) informieren. Das Dossier haben wir am 29.11.2013 beim G-BA eingereicht. Seitdem liegen uns zwei IQWiG-Berichte (Nr. 209 und 213) zur Stellungnahme vor.

Zum Hintergrund: Die Indikationserweiterung (therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) wurde u.a. auf Basis von Einzelstudien- und retrospektiven Studiendaten am 31.10.2013 von der Europäischen Kommission befürwortet. Um die Lücke zu einer randomisiert-kontrollierten Studie anhand der verfügbaren Evidenz zu schließen und so die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V und des Methodenpapiers 4.1 des IQWiG zu erfüllen, hatten wir einen historischen Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten vorgelegt, der mithilfe einer Propensity Score Analyse adjustiert wurde. So konnten für Heterogenitäten in den Studienpopulationen korrigiert und gleichzeitig das Hazard Ratio und das zugehörige Konfidenzintervall für die Effektgrößen gegenüber Dacarbazin abgeleitet werden. Das IQWiG hat diesen methodischen Ansatz in seinem Bericht Nr. 209 eingehend diskutiert und grundsätzlich befürwortet, die Daten aber u.a. wegen zu hoher Ausschlussraten in der Ipilimumab-Gruppe als ungeeignet für die Bewertung eingestuft.

Korrektur: Für die Stellungnahme sollten weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt werden. Erst in diesem Zusammenhang hat Bristol-Myers Squibb intern erkannt, dass die eingereichte Analyse auf Basis eines unvollständigen Datensatzes erfolgt war: 53 Patienten aus zwei der Studien der PhII/III wurden wegen vermeintlich fehlender Werte ausgeschlossen. Diese sind aber dokumentiert und hätten eingeschlossen werden müssen. Es handelt sich hierbei um einen bedauerlichen Fehler während der internen Datenverarbeitung, den wir umgehend behoben haben. Die korrigierte und aktualisierte Analyse (es konnte darüber hinaus auch der dritte Datenschnitt der retrospektiven Studien 332/338 mit nunmehr 157/273 (332/338) Patienten eingeschlossen werden) wird mit unserer Stellungnahme fristgerecht zum 07.04.2014 vorgelegt. Das Hazard Ratio für den Endpunkt Gesamtüberleben korrigiert sich auf 0,52 (95% KI: 0,43; 0,65; vormals HR: 0,48 (95 % KI: 0,37; 0,64)), sodass sich unsere Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nicht ändert. Für die vergleichende Bewertung des Endpunktes „Verträglichkeit“ kann ferner der vollständige Datenpool (nur ein Patientenausschluss) herangezogen werden.

Fazit: Es bleibt auch nach der Korrektur bei unserer ursprünglichen Einschätzung im Hinblick auf den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin. Es ist uns jedoch besonders wichtig, Sie frühzeitig und transparent zu informieren. Sollten Sie Fragen dazu haben, melden Sie sich gerne bei Frau Slawik unter 089-12142-440.

Mit freundlichen Grüßen,

Dierk Neugebauer Lara Slawik

5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet), Nr. 209, A13-44, Version 1.0, 13.03.2014 Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet), Addendum zu A13-44, Nr. 213, A14-11, Version 1.0, 26.03.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen Jahrzehnten stieg die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) in verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland stark an (1;2).</p> <p>In Deutschland traten im Jahre 2010 je ca. 9600 Neuerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf (3). Dies entspricht einem Lebenszeitrisko von 1,8 % (3).</p> <p>Das MM ist verantwortlich für über 90 % der Sterbefälle durch maligne Hauttumoren in Deutschland (1). Im Jahr 2010 verstarben entsprechend etwa 1600 Männer und 1100 Frauen an dieser Erkrankung (3). Das Lebenszeitrisko, an einem MM zu versterben, beträgt in Deutschland 0,3 % für Männer und 0,2 % für Frauen (3).</p> <p>Die einzige kurative Therapie des MM ist die komplette operative Entfernung des Tumors (R0) (1). Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM stehen neben operativen, radiotherapeutischen und anderen lokaltherapeutischen auch verschiedene systemische medikamentöse Strategien zur Verfügung (1).</p> <p>In Deutschland sind in dieser Indikation zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dabrafenib („...angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom“) (4)• Dacarbazin („...angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignen Melanom“) (5)• Lomustin („...wird in Kombinationstherapie eingesetzt: ... bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)...“) (6)	<p><i>Siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.</i></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Ipilimumab (s. unten) (7)• Vemurafenib („...angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“) (8) <p>Ipilimumab (IPI) wurde zunächst im Jahre 2011 zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (9). Ende 2013 erfolgte eine Zulassungserweiterung als Erstlinientherapie:</p> <p>Ipilimumab „...ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen) bei Erwachsenen indiziert“ (7).</p> <p>Der Wirkmechanismus von IPI ist indirekt und erfolgt über eine Verstärkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegenüber den Melanomzellen. IPI blockiert speziell das inhibitorische Signal von CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4). Dies führt zur T-Zell-Aktivierung, Proliferation und Lymphozyteninfiltration in Tumore und somit zum Tumorzelltod (7).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 data-bbox="147 678 286 810">IQWiG Dossier- bewertung, Seite 8</p> <p data-bbox="147 1029 286 1161">IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 1</p> <p data-bbox="147 1332 286 1396">Dossier Modul 4B,</p>	<p data-bbox="315 627 779 659"><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p data-bbox="315 678 1160 742">Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA Dacarbazin (DTIC) festgelegt.</p> <p data-bbox="315 761 1160 857">Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, da DTIC derzeit als Referenzzytostatikum in der Behandlung des fortgeschrittenen MM gelten kann (1;10).</p> <p data-bbox="315 876 1160 1179">Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt neben Daten zum Vergleich von IPI und DTIC auch Daten vor zum Vergleich von IPI und Vemurafenib (VEM). Diese waren ursprünglich nicht vom IQWiG berücksichtigt worden, da VEM zunächst nicht als ZVT festgelegt war. Inzwischen hat der G-BA das IQWiG jedoch mit der Bewertung des indirekten Vergleichs von IPI gegenüber VEM beauftragt, insbesondere auch unter gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom.</p> <p data-bbox="315 1198 1160 1396">VEM besitzt zwar eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem MM. Allerdings ist die Zulassung beschränkt auf MM mit BRAF-V600-Mutation (8). Für die Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600-mutiertem MM wäre VEM durchaus als ZVT geeignet; allerdings legt der pU für IPI keine entsprechenden Daten für diese Subgruppe vor. Da</p>	<p data-bbox="1182 1189 2072 1372">Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patienten mit BRAFV600-Mutation-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
Seite 48	<p>der BRAF-Status einen prognostischen Einfluss besitzt (11;12), ist aber für einen Vergleich von IPI mit VEM eine Subgruppenanalyse für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem MM erforderlich.</p>	<p>positivem Melanom zu bestimmen.</p> <p>Aus diesen Erwägungen hat der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Ipilimumab bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom ist Dacarbazin <p>wie folgt gefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist <ul style="list-style-type: none"> – für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom: Dacarbazin – für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom: Vemurafenib. <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Dossier Modul 4B, Seite 40</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 30</p> <p>Dossier Modul 4B, Seiten</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU legt keine direkt vergleichenden Daten vor zu IPI versus DTIC, sondern einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Hinsichtlich der mit IPI behandelten Population schließt er sechs zulassungsrelevante Studien ein: drei randomisierte, doppelblinde Studien (CA184-004, CA184-022, MDX010-20), eine randomisierte, offene Studie (MDX010-08) sowie zwei retrospektive Beobachtungsstudien (CA184-332, CA184-338).</p> <p>Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten wird der DTIC-Arm der Studie CA184-024 (Vergleich von IPI in nicht zugelassener Dosierung + DTIC versus DTIC-Monotherapie) eingeschlossen. Obwohl bei einem indirekten Vergleich die gesamte Evidenz zu einem Wirkstoff berücksichtigt werden soll, wurden weitere Studien zu DTIC nicht einbezogen. Nach Einschätzung des IQWiG wurde keine entsprechende systematische Recherche über die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von DTIC in der palliativen Therapie des MM durchgeführt. Nach der Dossierbewertung des IQWiG hat dieser Faktor dennoch eher nicht zu einer (weiteren) Effektüberschätzung zugunsten IPI hinsichtlich des Gesamtüberlebens geführt.</p> <p>Da zwischen den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien deutliche, klinisch relevante Unterschiede bestehen, verwendet der pU zur Verringerung des Einflusses von Con-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>40–43; IQWiG Dossier- bewertung, Seite 9</p> <p>Dossier Modul 4B, Seiten 88–92, Tabelle 4- 16;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 10–11, Tabelle 3</p>	<p>foundern ein Matching nach Propensity-Score-Klassen, in die verschiedene prognostische Faktoren einfließen.</p> <p>Der pU legt außerdem einen indirekten Vergleich zu IPI und <u>VEM</u> vor, in welchen neben den erwähnten Studien zu IPI auch Daten eingingen aus der BRIM-3-Studie (13) zu VEM. Zu diesem indirekten Vergleich wird Stellung genommen im Anschluss an die detaillierten Ausführungen zum Vergleich von IPI und DTIC.</p> <p>Design der eingeschlossenen Studien</p> <p>Ipilimumab</p> <p>CA184-004: Es handelt sich um eine multizentrische, zweiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von IPI 3 mg/kg KG (Körpergewicht) und IPI 10 mg/kg KG. Es wurden 82 Patienten eingeschlossen. Unklar bleibt allerdings, ob es sich um chemotherapeutisch vorbehandelte oder nicht-vorbehandelte bzw. um eine diesbezüglich gemischte Gruppe handelt (14) (Modul 4B, Seite 88). Primärer Endpunkt war die Identifizierung von potenziell prädiktiven Markern für Ansprechen und Toxizität. Aus dieser Studie konnten nur 17 Patienten für den IPI-Arm des indirekten Vergleichs herangezogen werden.</p> <p>CA184-022: Es handelt sich um eine multizentrische, dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie, in der verschiedene Dosierungen von IPI zum Einsatz kamen: 0,3 mg/kg KG; 3 mg/kg</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>KG; 10 mg/kg KG. Eingeschlossen wurden 227 vorbehandelte Patienten (15). Primärer Endpunkt war das beste objektive Ansprechen. Für die vorliegende Analyse konnten Daten von nur 8 Patienten ausgewertet werden.</p> <p>MDX010-20: Es handelt sich um eine multizentrische (125 Zentren), dreiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie. In dieser wurde IPI 3 mg/kg KG Monotherapie mit IPI 3 mg/kg KG + Glycoprotein100 sowie Glycoprotein100 Monotherapie verglichen. Diese Studie war die für die primäre Zulassung (16) relevante Studie und umfasste 676 vorbehandelte Patienten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Von den ursprünglich 676 Patienten konnten für den vorgelegten indirekten Vergleich nur 13 ausgewertet werden.</p> <p>MDX010-08: Es handelt sich um eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, offene Studie, in der die Monotherapie mit IPI 3 mg/kg KG mit einer Kombination von IPI 3 mg/kg KG + DTIC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 72 Patienten. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Für den vorgelegten indirekten Vergleich wurden Daten von 40 Patienten ausgewertet.</p> <p>CA184-332: Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten von 61 nicht vorbehandelten Patienten ausgewertet wurden. Die Studie hatte folgende Endpunkte: „Beschreibung der demografischen und klinischen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Charakteristika erwachsener Patienten, UEs (unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), Behandlungsinformationen, OS (Gesamtüberleben; Anmerkung AkdÄ), bestes objektives Ansprechen (BORR), ...“. Alle 61 Patienten wurden in den indirekten Vergleich eingeschlossen.</p> <p>CA184-338: Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie. Es wurden Daten von 120 nicht vorbehandelten Patienten ausgewertet. Diese Studie hatte folgende Endpunkte: „Beschreibung der demografischen und klinischen Charakteristika erwachsener Patienten, UEs, SUEs (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), irUEs (im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehendes unerwünschtes Ereignis; Anmerkung AkdÄ), Behandlungsinformationen, OS, bestes objektives Ansprechen, ...“. Alle 120 Patienten konnten in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.</p> <p>Dacarbazin</p> <p>CA184-024: Es handelt sich um eine multizentrische (111 Zentren), zweiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie, in der IPI 10 mg/kg KG + DTIC mit DTIC-Monotherapie verglichen wurde. Diese Studie war die für die Zulassungserweiterung von IPI als Erstlinientherapie relevante Studie (17). Eingeschlossen wurden 502 Patienten. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Für den vorgelegten indirekten Vergleich wurden die Daten der 252 Patienten im DTIC-Arm verwendet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 Dossierbewertung, Seite 8</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seiten 28–29</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 114</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 113; IQWiG Dossierbewertung,</p>	<p><u>Population</u></p> <p>Das IQWiG bewertet als Fragestellung den Zusatznutzen von IPI im Vergleich zu DTIC bei Patienten mit fortgeschrittenem MM, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Eine Unklarheit ergibt sich daraus, dass vom pU aus den Studien chemotherapienaive Patienten selektioniert wurden. Die Patienten waren aber offenbar dennoch zum Teil (genaue Angaben fehlen) wegen ihres fortgeschrittenen MM mit α-Interferon (α-IFN) und/oder Interleukin-2 (IL-2) vorbehandelt.</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG können chemotherapienaive Patienten (im Folgenden nur als „nicht-vorbehandelt“ bezeichnet) dennoch als annähernd adäquate Vergleichsgruppe für die bei dieser Fragestellung relevante Patientenpopulation angesehen werden.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Auffassung <u>nicht</u> an. Aus Sicht der AkdÄ ist auch eine Immuntherapie mit α-IFN oder hochdosiertem IL-2 als „Vorbehandlung“ anzusehen.</p> <p>In den nicht-adjustierten indirekten Vergleich gingen Daten von nicht-vorbehandelten Patienten im fortgeschrittenen Stadium des MM ein. In der vorliegenden Analyse wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen einbezogen.</p> <p>Gemäß Modul 4B umfasst der komplette Datensatz 511 Patien-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
Seiten 11–12 + Seite 10, Tabelle 3 IQWiG Dossierbewertung, Seite 12	<p>ten (IPI: n = 259; DTIC: n = 252). Dabei ist zu beachten, dass hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten von diesen 259 Patienten nur 38 aus randomisierten, doppelblinden Studien, 40 aus einer randomisierten, offenen Studie und die überwiegende Mehrheit – 181 Patienten – aus retrospektiven Studien stammen. Die letztgenannten Studien sind hinsichtlich ihrer Methodik und Ergebnisqualität deutlich kritischer zu bewerten.</p> <p>Hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten werden wegen fehlender Daten 75 Patienten und wegen vorliegender Hirnmetastasen 29 Patienten ausgeschlossen. Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten werden insgesamt nur zwei Patienten (wegen fehlender Werte) aus der Analyse ausgeschlossen. Wie sich dieses Ungleichgewicht auf die Auswertung der Daten durch den pU auswirkt, bleibt unklar. Der finale Datensatz umfasst somit 405 Patienten.</p> <p>Wie vom IQWiG ausgeführt, liefert „eine Analyse, bei der nicht alle Patienten einer Studie in der Auswertung berücksichtigt werden, [...] Effektschätzer, die potenziell verzerrt sind und dadurch ggf. nicht mehr interpretierbar sein können. Dies ist insbesondere dann möglich, wenn die fehlenden Werte nicht durch einen Zufallsmechanismus zustande kommen. Ein Hinweis darauf bietet sich, wenn sich der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in den zu vergleichenden Gruppen deutlich voneinander unterscheidet.“ Genau dies ist aber hier eindeutig der Fall.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Nachträglich informierte der pU die AkdÄ darüber, dass irrtümlich nicht alle auswertbaren Patienten in die Analyse einbezogen worden waren (18). Nach Angaben des pU könnten zusätzlich 53 Patienten aus den Phase-II-/III-Studien einbezogen werden. Für die retrospektiven Studien würden jetzt Daten zu insg. 432 Patienten vorliegen.</p> <p>Die Analyse der vom pU nachträglich einbezogenen Patienten ist zum Zeitpunkt dieser schriftlichen Stellungnahme der AkdÄ noch nicht abgeschlossen und ergibt zudem keine relevanten zusätzlichen Informationen zur Bewertung des Zusatznutzens. Auch ändert sich hierdurch nichts an der grundsätzlichen Kritik am durchgeführten, nicht-adjustierten indirekten Vergleich (s. u.). Die AkdÄ bezieht sich daher im Weiteren nur auf die Daten aus dem Modul 4B.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.</p> <p><u>Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.</p> <p>Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.</p> <p>Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.</p> <p>Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.</p> <p><u>Vergleich gegenüber der modellierten Prognose</u></p> <p>Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. ge-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>gegenüber Dacarbazin, für das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.⁵ entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p> <p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeuti-</p>

⁵ Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>schen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p>
<p>Dossier Modul 4B, Seite 52; IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 10–11, Tabelle 3</p>	<p><u>Intervention</u></p> <p>Die zulassungskonforme Anwendung von IPI sieht ein „Induktionsregime“ mit 3 mg/kg KG intravenös über 90 Minuten alle drei Wochen für insgesamt vier Dosen vor (7). Diese Art der Anwendung kam jedoch nicht in allen Studien zum Einsatz:</p> <p>In der Studie MDX010-08 erfolgte die Applikation in vierwöchigen Abständen. In den Studien CA184-004 und CA184-022 folgte eine (nicht zugelassene) Erhaltungstherapie im Anschluss an die Induktionsphase. Für die beiden retrospektiven Beobachtungsstudien (CA184-332 und CA184-338) sind weder die Behandlungsintervalle noch die gesamte Behandlungsdauer mit IPI bekannt. Für diese Patienten (181 von 259 des Vergleichs des pU) bleibt somit unklar, ob sie überhaupt adäquat behandelt wurden.</p> <p>DTIC wird zulassungskonform beim MM entweder in einer Dosierung von 200–250 mg/m² als intravenöse Injektion oder Kurzinfusion über fünf Tage alle drei Wochen verabreicht oder als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 850 mg/m² am ersten Tag, ebenfalls in dreiwöchigen Abständen. Die Behand-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>lungsdauer richtet sich individuell nach Art und Stadium der Grunderkrankung sowie nach Ansprechen und UAW (5).</p> <p>DTIC wurde in der Studie CA184-024 in einer Dosierung von 850 mg/m² in dreiwöchigen Abständen von Woche 1 bis Woche 22 verabreicht (Induktionsphase) (17). Patienten, die auf DTIC ansprechen und keine ernststen Nebenwirkungen aufwiesen, konnten ab Woche 24 eine Erhaltungstherapie mit DTIC 850 mg/m² alle 12 Wochen erhalten (19). DTIC wurde somit bis Woche 22 zulassungskonform angewendet, während in der Erhaltungsphase nicht zugelassene Dosierintervalle gewählt wurden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Dossier Modul 4B, Seiten 122–139, 142–151; IQWiG Dossier- bewertung, Seite 12 Dossier Modul 4B, Seiten 139–140</p>	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Der pU legt Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vor. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass diese als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p>Für den Endpunkt Morbidität werden keine Daten vorgelegt. Der pU begründet dies damit, dass im Anwendungsgebiet eine operationalisierte Erhebung dieses Endpunkts in klinischen Studien nicht etabliert sei. Dies stimmt jedoch nicht, da es den Melanom-spezifischen Fragebogen FACT-M seit spätestens 2011 gibt, der Melanom-spezifische „Patient-Reported Outcomes“ (PROs) erhebt (20).</p> <p>Gesamtüberleben</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 Dossier- bewertung, Seite 13</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 132, Abbildung 4–40; Dossier Modul 4B, Seite 135</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 14–15, Ta- bellen 5, 6</p> <p>IQWiG</p>	<p>Wegen fehlender Daten bzw. Vorhandensein von Hirnmetastasen konnten von den ursprünglich 259 Patienten, die mit IPI behandelt wurden, für den Endpunkt Gesamtüberleben nur 155 (ca. 60 %) der Patienten einbezogen werden. Hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten hingegen wurden mit 250 von ursprünglich 252 Patienten über 99 % in die Analyse einbezogen.</p> <p>Der pU stellt die Daten dar zur medianen Überlebenszeit sowohl für die Einzelstudien als auch gepoolt und in Propensity-Score-Klassen eingeteilt. Die mediane Überlebenszeit beträgt nach dieser Auswertung unter IPI bis zu 29 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 18 bis „nicht bekannt“) in der Propensity-Score-Klasse 3. Unter DTIC betrug die mediane Überlebenszeit in der gleichen Klasse 12 Monate (95 % CI 9–18). In seiner nach Propensity-Score stratifizierten Analyse berechnet der pU eine Hazard Ratio für IPI versus DTIC von 0,48 (95 % CI 0,37–0,64).</p> <p>Das IQWiG beurteilt die Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben als deutlich zugunsten von IPI verzerrt und stellt anschaulich die Auswirkungen dieser Verzerrung dar.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p> <p>Auch die vorgelegten Daten zum Langzeitüberleben sind aus Sicht des IQWiG nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von IPI zu belegen. Gerade im hinteren Bereich der Kaplan-Meier-Kurve – Patienten mit längerer Beobachtungsdauer – ist die Zahl der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Dossierbewertung, Seite 16</p> <p>Dossier Modul 4B, Seite 131, Abbildung 7</p> <p>Dossier Modul 4B,</p>	<p>Patienten unter Risiko sehr gering, sodass die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit hier sehr unsicher ist. Aus Sicht der AkdÄ kann die Kaplan-Meier-Schätzung keineswegs als Argument für den angeblich gesicherten Nutzen hinsichtlich Langzeitüberleben nach Behandlung mit IPI verwendet werden – unabhängig von der Qualität und Validität der angewandten Vergleichsverfahren.</p> <p>Darüber hinaus ist anhand der vorgelegten, allerdings nicht systematisch recherchierten Daten zu DTIC keineswegs auszuschließen, dass auch unter DTIC mehrjährige Verläufe vorkommen können. Ein Hinweis auf derartige Verläufe unter DTIC ergibt sich z. B. aus einer Studie zum Vergleich von DHA-Paclitaxel und DTIC (1000 mg/kg KG alle drei Wochen) (21). Ferner lässt sich ein solcher Schluss ziehen aus den Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter IPI 3 mg/kg KG im Vergleich zu DTIC im Modul 4B. Ein Vergleich zwischen beiden Wirkstoffen ist anhand der vorgelegten Daten des pU nicht möglich. Um einen validen Vergleich zu ermöglichen, sind direkt vergleichende „Head-to-head“-Studien zwischen IPI und DTIC erforderlich.</p> <p>Insgesamt sind die vom pU erhobenen Ergebnisse wegen der methodisch hohen Ergebnisunsicherheit nicht verwertbar. Hinweise für eine „dramatische“ Reduktion der Mortalität, wie vom pU unter IPI versus DTIC beansprucht, lassen sich aus den Da-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Seite 154</p> <p>Dossier Modul 4B, Seiten 123–124</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seiten 16–17</p> <p>Dossier Modul 4B, Seiten 149–150,</p>	<p>ten des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nicht ableiten – weder mit noch ohne Matching-Verfahren mit dem Propensity Score.</p> <p>Auch der pU selbst schätzt das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch ein.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur in den Studien CA184-022, MDX010-20 und CA184-024 untersucht. Hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten sind Daten nur für insgesamt 14 Patienten vorhanden und hinsichtlich der mit DTIC behandelten Patienten nur für 144–147 Patienten. Das IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwertbar sind – wegen der kleinen Fallzahl und wegen der Tatsache, dass es sich um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich handelt.</p> <p>Die AkdÄ teilt diese Auffassung. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind nicht verwertbar, da nur für einen geringen (und für IPI und DTIC deutlich unterschiedlichen) Anteil von Patienten hierfür Daten verfügbar waren.</p>	<p>Die vorliegenden Daten sind zum Nachweis des Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht geeignet.</p> <p>Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Dieser wurde auf der Ipilimumab-Seite nur in den Studien MDX010-20 und CA184-022 erhoben und den Ergebnissen für Dacarbazin (Studie CA184-024) gegenüber gestellt. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte, des sehr geringen Anteils der berücksichtigten Patienten und dem nicht adjustierten indirekten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Tabelle 4-52</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 17</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind nicht verwertbar, da nur für einen geringen Anteil der Patienten mit IPI (n = 78) Daten verfügbar waren, dagegen für einen deutlich größeren bei den Patienten mit DTIC (n = 250). Nach Berücksichtigung von Confoundern mittels Propensity Score blieben nur noch Daten von 25 Patienten zur Bewertung der UE unter IPI.</p> <p>Die AkdÄ stimmt daher der Einschätzung des IQWiG zu, dass auch die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nicht verwertbar sind.</p>	<p>Vergleich liegen keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt „Lebensqualität“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.</p> <p>Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Nebenwirkungen“ zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Ipilimumab-Seite nur die Daten aus den prospektiven Studien heran, da retrospektiven Studien nicht nach den strengen Richtlinien von RCTs durchgeführt werden und daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.</p> <p>Der Vergleich der Gesamtraten liegt nur als direkte Gegenüberstellung (nicht-adjustiert) vor und lässt daher keine vergleichenden Aussagen zu. Daneben liegen Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der Propensity-Score-Analysen vor. Für diese Auswertung gelten die unter „Wahrscheinlichkeit des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Zusatznutzens“ entsprechend beschriebenen Einschränkungen.</p> <p>Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
	<p><u>Kritikpunkte am indirekten Vergleich</u></p> <p>Es handelt sich bei dem vom pU vorgelegten Vergleich um einen nicht-adjustierten („naiven“) indirekten Vergleich, d. h. die Ergebnisse der mit IPI und DTIC behandelten Patientenpopulationen werden <u>nicht</u> über einen gemeinsamen oder über mehrere seriell angeordnete Brückenkomparatoren miteinander verglichen. Solche naiven indirekten Vergleiche gelten als nicht ausreichend ergebnissicher und werden für vergleichende Aussagen zu Nutzen und Schaden aus methodischen Gründen als nicht akzeptabel angesehen (22;23).</p> <p>Das Hauptproblem nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ist, dass sich allein schon die Charakteristika der für den Vergleich herangezogenen Patientenkollektive in nicht kalkulierbarer Weise unterscheiden können (keine Randomisierung; kein Vergleich über einen oder ggfs. auch mehrere gemeinsame Brückenkomparatoren, gegen den beide Interventionen randomisiert geprüft wurden). Deshalb führt der pU mithilfe des Propensity Scores für die Patienten ein Matching-Verfahren durch, das eine Berücksichtigung der prognostisch wichtigen Faktoren in den beiden</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.</p> <p><u>Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 Dossierbewertung, Seite 18</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, Seiten 12–15, Tabellen 5, 6</p>	<p>Behandlungskollektiven erlauben soll. Dieser Ansatz ist jedoch nicht geeignet, die Ergebnissicherheit eines adjustierten indirekten Vergleichs zu erreichen, in dem die Randomisierung der betrachteten Studien erhalten bleibt. Ein solches Matching bleibt immer nur ein Versuch, wichtige Prognosefaktoren in den heterogenen Kollektiven anzugleichen. Unbekannte und/oder nicht erhobene Prognosefaktoren („Drittvariablen“) können dabei naturgemäß nicht berücksichtigt werden. Anders als bei adjustierten indirekten Vergleichen – beispielsweise über einen gemeinsamen Brückenkompator, mit dem die infrage stehenden Interventionen jeweils randomisiert verglichen wurden – lässt sich eine Ähnlichkeitsannahme auch unter Zuhilfenahme von Matching-Verfahren nicht ausreichend begründen.</p> <p>Wie in der IQWiG-Dossierbewertung dargelegt wird, hat offenbar die Anwendung des Propensity Scores zum Matching die Ergebnisse erheblich zugunsten von IPI verzerrt: Wegen fehlender Daten und wegen Vorhandensein von Hirnmetastasen wurden in dem mit IPI behandelten Kollektiv 104 Patienten (40 %) ausgeschlossen, dagegen in dem mit DTIC behandelten Kollektiv nur zwei. Die Folge davon war, dass das Überleben nach dem Matching in allen Prognose-Strata bei den IPI-Patienten deutlich zunahm, bei den DTIC-Patienten dagegen identisch blieb. Offenbar fand also für IPI ein selektiver Ausschluss von Patienten mit schlechter Prognose statt, nicht dagegen für DTIC. Die Anwendung des Propensity Scores hat somit letztlich zu einer sys-</p>	<p>Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.</p> <p>Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 15	<p>tematischen Verzerrung zugunsten von IPI geführt. Die Ergebnisse der Metaanalyse für den Vergleich des pU zwischen IPI und DTIC mit einer HR von 0,48 (95 % CI 0,37–0,64) für die Mortalität sind somit definitiv nicht verwertbar.</p> <p>In die Propensity-Score-Analyse werden sieben Variablen einbezogen, was angesichts der insgesamt kleinen Fallzahl dieser Analyse die Stabilität der Propensity-Score-Vorhersage infrage stellt. In den einzelnen Propensity-Score-Klassen sind zudem die Fallzahlen extrem niedrig, sodass eine Verzerrung auf dieser Ebene nicht auszuschließen ist.</p> <p>Die Verwendung historischer Vergleiche hat grundsätzlich ein noch höheres Verzerrungspotenzial als indirekte Vergleiche. Therapievergleiche mittels Matching nach Propensity Score können nur akzeptiert werden, wenn die Unterschiede in den Behandlungseffekten sehr groß sind. Dies war – wie auch vom IQWiG dargelegt – hier nicht der Fall.</p> <p>Nur der kleinere Teil der mit IPI behandelten, eingeschlossenen Patienten (n = 78) stammt aus RCTs; der größte Teil (n = 181) stammt aus retrospektiven Studien. Eine retrospektive Rekrutierung unterliegt jedoch dem Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine mögliche Selektion. Zudem lassen retrospektive Studien naturgemäß nur Analysen zu solchen Endpunkten zu, die ausreichend sicher und systematisch (in der Routine) erfasst wurden. Für Todesfälle mag dies gelten, für andere pati-</p>	<p>Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.</p> <p>Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>entenrelevante Ereignisse, unerwünschte Ereignisse und die PROs sehr wahrscheinlich aber nicht. Vermutlich waren die Basischarakteristika der Patienten, die für das Matching mit Hilfe des Propensity Scores von Bedeutung waren, gerade bei diesen retrospektiven Studien nicht ausreichend zu ermitteln, was dann die hohe Ausschlussrate an Patienten für die finalen Analysen zur Folge hatte.</p> <p>Das Ausmaß der Verzerrung ist schwer abzuschätzen. Es ist davon auszugehen, dass bei ausschließlicher Betrachtung von prospektiven Studien die Fallzahl zu klein gewesen wäre, um signifikante Ergebnisse zu liefern.</p>	<p>Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.</p>
<p>Dossier Modul 4B, Seiten 166–180; IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 3</p>	<p><u>Indirekter Vergleich von Ipilimumab und Vemurafenib</u></p> <p>Der pU legt hier Daten vor zu einem indirekten Vergleich über den Brückenkomparator DTIC. Da direkt vergleichende Daten von IPI und DTIC fehlen, wendet der pU hinsichtlich der mit IPI behandelten Patienten hier ebenfalls einen indirekten Vergleich an. Es handelt sich dabei um den bereits oben geschilderten nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit erheblicher Ergebnisunsicherheit.</p> <p>Hinsichtlich der mit VEM behandelten Patienten legt der pU Daten der BRIM-3-Studie (13) vor. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte, offene, zweiarmige Studie an 672 Patienten zum Vergleich von VEM mit DTIC.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Addendum zu A13-44, Seite 4	Die AkdÄ stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass der oben ausführlich diskutierte, nicht-adjustierte indirekte Vergleich auf Grund methodischer Schwächen und resultierender Ergebnisunsicherheit als Ausgangspunkt für einen weiteren, daran anschließenden indirekten Vergleich nicht geeignet ist. Ein Zusatznutzen gegenüber VEM, das nur bei einer Subgruppe der Patienten zugelassen ist, die hinsichtlich IPI in den indirekten Vergleich einbezogen wurden, ist aus Sicht der AkdÄ nicht belegt. Um einen Zusatznutzen von IPI gegenüber VEM bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem MM darzustellen, sind direkt vergleichende Studien von IPI und VEM an dieser Population zu fordern.	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib untersuchen.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich über Dacarbazin als mittelbaren Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Auf der Vemurafenib-versus-Dacarbazin-Seite wurde die Vemurafenib-Zulassungsstudie (BRIM-3) herangezogen, eine randomisierte, offene, direkt vergleichende Studie von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Auf der Ipilimumab-versus-Dacarbazin-Seite wurden die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin, entsprechend der zum Nachweis des Zusatznutzens für Patientengruppe a) (Patienten mit BRAF-V600-Mutation negativem Melanom) vorgelegten Evidenz, zugrunde gelegt.</p> <p>Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnissicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert.</p> <p>Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 17	<p><u>Schadenspotenzial</u></p> <p>Wie vom IQWiG dargestellt, lassen die vorgelegten Daten keine validen Rückschlüsse auf das Schadenspotenzial von IPI im Vergleich zu DTIC zu. Ursächlich hierfür ist vor allem die niedrige Fallzahl der für IPI einbezogenen Patienten.</p> <p>Zugleich besitzt IPI eine nicht unerhebliche Toxizität: In der für die Erstzulassung relevanten Studie MDX010-20 unterschieden sich UEs, SUEs (schweres unerwünschtes Ereignis) sowie UEs eines Schweregrades ≥ 3 nicht signifikant zwischen IPI 3 mg/kg KG und Placebo. Zu beobachten waren allerdings signifikant mehr immunvermittelte UEs (58,9 % vs. 31,8 %), immunvermittelte UEs eines Schweregrades ≥ 3 (12,7 % vs. 3,0 %) und Behandlungsabbrüche auf Grund von immunvermittelten UEs (6,5 % vs. 0,8 %) ((24), Seite 24, Tabelle 12).</p> <p>In der für die aktuelle Indikationsausweitung zulassungsrelevanten Studie CA184-024 (IPI 10 mg/kg KG + DTIC vs. DTIC-Monotherapie) wiesen 56,3 % der Patienten im IPI + DTIC-Arm UEs vom Schweregrad 3 oder 4 auf, verglichen mit 27,5 % unter DTIC-Monotherapie. Bei 46,2 % vs. 18,3 % führten UEs jeweils zum Behandlungsabbruch ((17), Seite 64, Tabelle 20). Immunvermittelte UEs traten bei 75,7 % unter IPI + DTIC auf, verglichen mit 30,7 % unter DTIC-Monotherapie. Schweregrad 3 oder 4 war bei 37,2 % der Patienten unter der Kombinationsbehand-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>lung zu beobachten, bei 2,0 % unter DTIC ((17), Seite 49, Tabelle 22). Überwiegend sind Darm, Haut und Leber von derartigen UEs betroffen ((17), Seite 49, Tabelle 22).</p> <p>In allen Studien waren die häufigsten SUEs Diarrhoe und Colitis ((16), Seite 54).</p> <p>In einer retrospektiven, kasuistischen Auswertung (25) von Daten von 752 Patienten unter IPI-Behandlung wird über eine Reihe seltener, jedoch teilweise schwerwiegender und fataler UEs (z. B. Darmperforationen, Autoimmunhepatitis, Hypophysitis und andere das ZNS betreffende UEs) unter verschiedenen Dosierungen berichtet. Etwa 10 % der hiervon betroffenen Patienten trugen einen dauerhaften Schaden davon.</p> <p>Insgesamt wird somit aus Sicht der AkdÄ die Toxizität von IPI durch den vom pU postulierten Vorteil in der Wirksamkeit nicht aufgewogen.</p>	<p>Es liegen für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ lässt sich wegen erheblicher methodischer Schwächen aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen ableiten. Die beiden nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für IPI mit der ZVT DTIC bzw. VEM sind nicht geeignet, einen überzeugenden Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von IPI zu liefern.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Für die Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten MM gibt es jedoch kaum medikamentöse Alternativen: VEM und Dabrafenib besitzen eine eingeschränkte Zulassung (BRAF-V600-Mutation), sodass letztlich nur DTIC uneingeschränkt zugelassen ist. Dieses Zytostatikum ist aber nur begrenzt wirksam (1). <u>Aus klinischer Sicht könnte man, auch aufgrund der Ergebnisse der Studie MDX010-20 (26;27) evtl. eine Überlegenheit für IPI gegenüber DTIC hinsichtlich Wirksamkeit vermuten. In dieser Studie wird u. a. über hohe, aus der klinischen Tätigkeit bislang nicht bekannte Ein- und Zweijahresüberlebensraten berichtet. Allerdings ist zum Nachweis eines Zusatznutzens unbedingt ein methodisch valider, direkter Vergleich zwischen IPI und DTIC notwendig.</u></p> <p>Selbst wenn sich dann in der Wirksamkeit eine Überlegenheit von IPI abzeichnet, stünde dem jedoch das erhebliche Schadenspotential von IPI gegenüber, das derzeit noch nicht endgültig eingeschätzt werden kann.</p>	<p>Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses über den Zusatznutzen von Ipilimumab befristet: Die Befristung ist 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 (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.</p> <p>a) <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom</u></p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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) <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u></p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidität), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung.</p> <p>Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können.</p> <p>Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		wird eine Frist von dreieinhalb Jahren als ausreichend angesehen.
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich derzeit insgesamt kein Zusatznutzen für Ipilimumab gegenüber der ZVT Dacarbazin oder gegenüber Vemurafenib.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatz-nutzen daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF-Registriernummer: 032-024OL. Version 1.1, Stand: Februar 2013.
2. Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U: Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. GBE kompakt 2012; 3 (4).
3. Robert-Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin. 9. Ausgabe, 2013.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformaton "Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln". Stand: August 2013.
5. Lipomed GmbH: Fachinformation "Dacarbazin Lipomed, 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung" "Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung". Stand: April 2010.
6. medac - Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH: Fachinformation "Cecenu® 40 mg Kapsel". Stand: September 2012.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember 2013.
8. Roche Pharma AG: Fachinformation "Zelboraf® 240 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2013.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2011.
10. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii86-vii91.
11. Picard M, Pham DN, D'Incan M et al.: Is BRAF a prognostic factor in stage III skin melanoma? A retrospective study of 72 patients after positive sentinel lymph node dissection. Br J Dermatol 2014; Epub ahead of print.
12. Nagore E, Requena C, Traves V et al.: Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2014.
13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
14. Hamid O, Schmidt H, Nissan A et al.: A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. J Transl Med 2011; 9: 204.
15. Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al.: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010; 11: 155-164.

16. European Medicines Agency (EMA): Yervoy® - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf. EMA/CHMP/557664/2011. Stand: 19. Mai 2011.
17. European Medicines Agency (EMA): Yervoy® - Ipilimumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf. EMA/603930/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002213/II/0008 ; Stand: 24. Oktober. 2013.
18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Neugebauer D, Slawik L: Nutzendossier Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet: Korrektur des Datensatzes. Empfänger: Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). E-Mail vom 1. April 2014.
19. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
20. Cormier JN, Askew RL: Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 201-213.
21. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R et al.: Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 787-793.
22. Gartlehner G, Moore CG: Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 170-177.
23. Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf. HTA-Bericht 88; Köln: DIMDI, 2009.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Köln, Auftrag: A12-07, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 130, Stand: 27. April. 2012.
25. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C et al.: The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8: e53745.
26. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ipilimumab (Yervoy®): Modul 4 A - Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-105/2012-01-30_Modul4A_ipilimumab.pdf. Stand: 30. Januar. 2012.
27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.

5.3 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	<< 7.April 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Ipilimumab>>
Stellungnahme von	<< <i>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Bericht Nr.209 vom 13.03.2014 "Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V" sowie Bericht Nr.213 vom 26.03.2014 "Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)" des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) liegt eine Dossierbewertung für o.g. Medikament in erweiterter Zulassung zur Vorlage im G-BA vor.</p> <p>Hierzu nimmt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) wie folgt Stellung.</p> <p>Die Therapie fortgeschritten metastasierter Patienten mit Melanom hat sich durch die Entwicklung und Zulassung neuer Wirkstoffe in den vergangenen 3 Jahren dramatisch verändert. Dies betrifft in der praktischen Versorgung vor allem die Behandlung mit den neu zugelassenen Inhibitoren von CTLA-4 (Ipilimumab) bzw. mutiertem BRAF (Vemurafenib und Dabrafenib).</p> <p>Durch die erweiterte Zulassung der Behandlung mit Ipilimumab auch für therapie-naive Patienten wurde im vergangenen Jahr eine bedeutende Verbesserung für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht.</p> <p>Mit seiner Nutzenbewertung nimmt das IQWiG hierzu in grundsätzlich formal korrekter Weise Stellung, formuliert letztlich jedoch im wesentlichen das Fehlen direkt vergleichender Daten in der Erstlinienbehandlung.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängig von der statistischen Diskussion um die eingereichten indirekten Vergleiche warnt die ADO eindringlich davor, die offensichtlich nutzbringende Versorgung therapienaiver Patienten mit Ipilimumab zu gefährden.</p> <p><u>Zur näheren Begründung:</u></p> <p>Im Grundsatz war die Behandlung bis zu dieser Zeit für Patienten im Stadium IV der Fernmetastasierung von Aussichtslosigkeit geprägt. Der sogenannte Therapiestandard mit Dacarbazin war nie in einer kontrollierten Studie mit einem Wirkungsnachweis auf das Überleben positiv geprüft worden und die Wirksamkeit im Hinblick auf Tumoransprechen und Verbesserung des Überlebens ist als ausgesprochen gering einzuschätzen.¹</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist mittlerweile die Behandlung von Patienten mit metastasierendem Melanom mittels Dacarbazin weitgehend durch die effektiveren Möglichkeiten einer Immuntherapie mit Ipilimumab sowie bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom mittels der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib abgelöst worden.</p> <p>In der 2013 erschienenen evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Behandlung des malignen Melanoms wird die Therapie mit Ipilimumab in der zugelassenen Indikation mit dem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1b empfohlen.² Konkret heißt es bezüglich der medikamentösen Tumorthherapie im Stadium IV: "Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden".</p>	<p>Die mit dem vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung von Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet vom G-BA getroffene Feststellung des nicht belegten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt keine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit sowie der Erstattungsfähigkeit dar.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein wesentlicher Umstand in der Therapieentscheidung bei fortgeschritten metastasierter Patienten war die Beschränkung auf vortherapierte Patienten. Diese mit der Erstzulassung verbundene Beschränkung beruhte auf den Einschlusskriterien der Phase-III Zulassungsstudie "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma"³, in der nur vortherapierte Patienten eingeschlossen waren.</p> <p><u>Zur Therapie bei Patienten ohne BRAF-Mutation:</u></p> <p>Bei therapienaiven Patienten ohne BRAF-Mutation bestehen derzeit immer noch wenig Alternativen. Einige Patienten weisen andere tumorspezifische Mutationen, z.B. von CKIT oder NRAS auf, die ggf. im Rahmen klinischer Studien oder mit Medikamenten außerhalb des Indikationsgebietes ("off-label") behandelt werden können. Bei den meisten BRAF-negativen Fällen beschränken sich die Möglichkeiten jedoch auf die Wahl zwischen konventioneller Chemotherapie und Ipilimumab.</p> <p>Die Behandlung mit Ipilimumab erzielt im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien, wie auch des Gesamtüberlebens.³⁻⁵ Das vom IQWiG bemängelte Fehlen eines direkten Vergleichs von Ipilimumab mit Dacarbazin bei therapienaiven Patienten kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Wirkung von Ipilimumab in den verschiedenen Dosierungen und Therapielinien ein hohes Maß an Konsistenz aufweist und an der grundsätzlichen Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Dacarbazin auch bei therapienaiven Patienten kein Zweifel besteht.</p> <p>Es bestehen auch durch kombinierte konventionelle Therapien keine wirksameren Optionen als sie die DTIC-Monotherapie bietet.¹ Polyche-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>motherapien können zwar ein tendenziell höheres Ansprechen erzielen, aber keinerlei verlängertes Überleben der Patienten. Die Leitlinie fasst hier zusammen:</p> <p>"Eine Polychemotherapie kann daher nicht als Standardtherapie der ersten Linie empfohlen werden." ferner zur kombinierten Bio-Polychemotherapie " Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie soll heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen." ²</p> <p>Vor diesem Hintergrund nahm das "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) am 19.09.2013 positiv Stellung zur Ipilimumab-Behandlung therapienaiver Erwachsener mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastasiertem) Melanom in Europa. In einem ausführlichen Dossier der verfügbaren Studien kommt zum dem folgenden Schluß: "Overall, the benefit/risk of 3 mg/kg ipilimumab treatment in patients with advanced melanoma without restriction regarding the line of treatment is considered positive." (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf)</p> <p>Das Indikationsgebiet ist wurde daraufhin erweitert und lautet nun „YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert“.</p> <p>Die vormalige Praxis, Patienten einer konventionellen Chemotherapie unterziehen zu müssen, einzig um nach absehbarem Krankheitsprogreß die Zulassungsaufgabe für eine Immuntherapie zu erfüllen, kann seither entfallen. Damit können Patienten vielfach chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen, ein unnötiger Behandlungsverzug sowie Symptome der Tumorprogression erspart werden.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dass das IQWiG In seiner Dossierbewertung nun zu dem Schluß kommt, ein Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit Dacarbazin sei nicht belegt, darf nicht zu dem Umkehrschluß führen, damit eine Nicht-Überlegenheit von Ipilimumab zu begründen. Sämtliche klinischen Erfahrungen legen das Gegenteil nahe.</p> <p><u>Zur Therapie bei Patienten mit BRAF-Mutation:</u></p> <p>Ca. 50% der Patienten mit metastasiertem Melanom weisen eine Mutation des BRAF-Moleküls auf, die über eine konstitutive Signalwegaktivierung zur Expression des malignen Phänotyps, u.a. durch vermehrte Zellproliferation führt. Die Entwicklung spezifischer Inhibitoren des BRAF-Moleküls hat zur Zulassung neuer wirksamer Medikamente (Vemurafenib, Dabrafenib) in der Behandlung des metastasierten, BRAF-mutierten Melanoms geführt.^{6,7}</p> <p>Im Gegensatz zur ursprünglichen Situation bei Ipilimumab bestehen für Vemurafenib und Dabrafenib keine Beschränkungen in der Anwendung bei therapienaiven Patienten. Beide Substanzen führen zu einer signifikanten Überlebensverbesserung und haben parallel zu den Fortschritten durch Immuntherapie die Rolle der konventionellen Chemotherapie in den Hintergrund gedrängt.</p> <p>Es ist daher plausibel und angemessen, bei Patienten mit BRAF-mutiertem metastasierten Melanom nicht Dacarbazin, sondern BRAF-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ipilimumab anzusehen.</p> <p>Dem trägt die entsprechende Beauftragung des IGWiG bzw. der ergänzende Bericht vom 26.03.2014 "Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)" Rechnung. Das IQWiG stellt</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in diesem Bericht zutreffend fest, dass es keine prospektiv-randomisierte Studie zum direkten Vergleich von Ipilimumab mit Vemurafenib bei Patienten mit metastasiertem Melanom in der Erstliniensituation gibt. Daher schließt die Beurteilung, dass es keine Evidenz für einen Zusatznutzen gibt.</p> <p>Dem ist grundsätzlich und formal zuzustimmen, jedoch stellt sich die Betrachtung der Therapiewahl bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom in der klinischen Praxis in anderer Weise.</p> <p>Bereits in der aktuellen, 2013 erschienenen Leitlinie zur Behandlung des Melanoms wird die optimale Therapie im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung bei Vorliegen einer BRAF-Mutation explizit <i>nicht</i> auf die Frage der Vorbehandlung abgestellt.²</p> <p>Vielmehr wird auf die typischerweise sehr unterschiedliche Wirkungsweise der Therapie mit Ipilimumab im Vergleich zur Therapie mit spezifischen Signalweg-Inhibitoren Bezug genommen.</p> <p>So wird bei einer Immuntherapie mit Ipilimumab tendenziell eher ein zeitlich verzögertes und moderates Ansprechen der metastatischen Läsionen nach den Kriterien konventioneller Chemotherapie verzeichnet. Dies hat u.a. zur Entwicklung spezifischer Kriterien in der Beurteilung des Ansprechens auf eine Immuntherapie geführt.⁸</p> <p>Im Gegensatz dazu führen BRAF-Inhibitoren oftmals zu einem raschen und nach Ansprechkriterien für konventionelle Chemotherapie⁹ ausgeprägten Rückgang der Metastasen.^{6,7}</p> <p>Den möglichen Therapieerfolgen stehen in der Wahl zwischen Immuntherapie mit Ipilimumab und zielgerichteter mittels BRAF-Inhibitoren zudem ein sehr unterschiedliches Spektrum an möglichen Nebenwirkungen sowie unterschiedliche Anwendungsbeschränkungen und Kont-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>raindikationen gegenüber.</p> <p>Die Leitlinie differenziert an dieser Stelle zwischen Patienten mit hoher Tumorlast und/oder raschem Tumorprogreß und solchen, die eine niedrigere Tumorlast bzw. eine geringere Progressionstendenz haben (siehe Abb.1).</p> <p>Letztere zeigen eine bessere Eignung für eine Immuntherapie, so dass hier in der Abwägung eher eine Therapie mit Ipilimumab erwogen werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>*Ipilimumab ist in Deutschland für die Erstlinientherapie nicht zugelassen</p>	

Abb.1: Therapiealgorithmus der S3-Leitlinie bei metastasiertem Melanom.²

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese klinische Strategie wird durch neuere Daten gestützt, die zeigen, dass in der Abwägung und Abfolge zwischen Immuntherapie und BRAF-Inhibition entsprechende Unterschiede deutlich werden. So scheint die Sequenz Ipilimumab, im Falle eines Progresses gefolgt von einem BRAF-Inhibitor, bei der Mehrzahl der Patienten aussichtsreicher zu sein als die Sequenz BRAF-Inhibitor, im Falle eines Progresses oder einer Resistenzentwicklung gefolgt von Ipilimumab.^{10,11}</p> <p>Bei Vorliegen besonderer Kontraindikationen oder anderen individuellen Gründen kann hier natürlich auch eine andere Vorgehensweise sinnvoll sein.</p> <p>Insgesamt ist aber die Möglichkeit, Ipilimumab auch bei BRAF-mutierten Fällen von metastasiertem Melanom in der Erstlinie zu verabreichen, für einen erheblichen Anteil dieser Patienten von großem Nutzen.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die ADO schließt sich der Einschätzung an, dass auf dem Boden der vorliegenden Studien ein Zusatznutzen im direkten Vergleich weder für Ipilimumab noch für BRAF-Inhibitoren abzuleiten ist. Die klinische Erfahrung und die publizierten Daten legen aber sehr stark nahe, dass der frühzeitige Einsatz von Ipilimumab in der Erstlinientherapie die grössten Erfolgsaussichten hat. Dieses wurde daher in der 2013 publizierten S3-Leitlinie bereits so formuliert. Ein direkter Vergleich von Ipilimumab gegen Chemotherapie oder BRAF-Inhibitoren in der Erstlinientherapie ist angesichts des rapiden Umbruchs in der Therapie des metastasierten Melanoms nicht zu erwarten (Beispiel: Kombination BRAF- und MEK-Inhibitoren, PD1-Inhibitoren, Kombination Ipilimumab mit PD1-</p>	<p><u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom</u></p> <p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitoren). Angesichts der bestehenden Evidenz ist aber der differenzierte Einsatz der zugelassenen Substanzen in der Erstlinientherapie für die Therapie der Patienten mit metastasiertem Melanom wichtig.</p>	<p>Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u></p> <p>Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnissicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert.</p> <p>Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The lancet oncology* 2003;4:748-59.
2. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ – Kurzfassung. *JDDG* 2013;11:563-94.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
4. Wolchok JD, Weber JS, Maio M, et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol* 2013.
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
7. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.
8. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
10. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 2014.
11. Ascierto PA, Margolin K. Ipilimumab before BRAF inhibitor treatment may be more beneficial than vice versa for the majority of patients with advanced melanoma. *Cancer* 2014.

5.4 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	7. April 2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das Verfahren zu Ipilimumab (Yervoy®) ist die vierte Frühe Nutzenbewertung beim fortgeschrittenen Melanom. Sie wird durchgeführt für Patienten in der Erstlinientherapie dieses Krankheitsstadiums. Der G-BA hat Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen erheblichen Zusatznutzen für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der IQWiG Bericht berechnet keinen Zusatznutzen. Unsere Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht für Patienten mit $BRAF^{V600}$ Mutation nicht dem aktuellen Behandlungsstandard. Hier wird zwischen einem TKI (Vemurafenib, Dabrafenib) und Ipilimumab entschieden. Für Patienten ohne $BRAF^{V600}$ Mutation ist Dacarbazin als Vergleichstherapie angemessen. • Ipilimumab ist ein wirksames Medikament. Die Entscheidung der EMA zur Zulassung von Ipilimumab in der Erstlinientherapie ermöglicht den Einsatz dieser Immuntherapie auch ohne vorherige Durchführung einer (wenig wirksamen) Chemotherapie. • Es fehlen Daten einer hochwertigen klinischen Studie zum direkten Vergleich von Ipilimumab als Monotherapie versus Dacarbazin in der Erstlinienbehandlung. • Es fehlen Daten einer hochwertigen klinischen Studie zum direkten Vergleich der von der EMA zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG versus der möglicherweise wirksameren Dosierung von 10 mg/kg KG. • Unterschiedlicher Einsatz von HTA-Methodik in Zulassungsbehörden und in Institutionen der nationalen Nutzenbewertung darf nicht zu Lasten der Patienten gehen. 	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>
<p>2. Einleitung</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 werden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom der häufigste, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor.</p> <p>In der metastasierten Situation ist der Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung des monoklonalen Antikörpers Ipilimumab (Yervoy®) gegen den T-Zell-Regulator CTLA-4 und die Einführung der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Yervoy®) grundlegend geändert [2]. Als weiteres Medikament für die Erstlinientherapie von Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} hat die FDA im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) zugelassen.</p> <p>Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung der neuen Medikamente beim metastasierten Melanom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Bisherige Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom</p> <table border="1" data-bbox="152 1098 1207 1370"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Indikation</th> <th>Datum des Beschlusses</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Stärke</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ipilimumab (Yervoy®)</td> <td>nach Vorbehandlung</td> <td>8/2012</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Vemurafenib (Zelboraf®)</td> <td>BRAF V600 positiv</td> <td>9/2012</td> <td>Dacarbazin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Indikation	Datum des Beschlusses	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Stärke	Ipilimumab (Yervoy®)	nach Vorbehandlung	8/2012	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	Vemurafenib (Zelboraf®)	BRAF V600 positiv	9/2012	Dacarbazin	beträchtlich	Hinweis	
Arzneimittel	Indikation	Datum des Beschlusses	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Stärke														
Ipilimumab (Yervoy®)	nach Vorbehandlung	8/2012	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis														
Vemurafenib (Zelboraf®)	BRAF V600 positiv	9/2012	Dacarbazin	beträchtlich	Hinweis														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
boraf®)						
Vemurafenib (Zelboraf®)	BRAF V600 positiv	3/2014 (Neubewertung nach Fristablauf)	Dacarbazin	beträchtlich	Hinweis	
Dabrafenib (Tafinlar®)	BRAF V600 positiv	4/9012	Vemurafenib (Änderung im Laufe des Verfahrens)	kein		
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Immuntherapie ist einer der Hoffnungsträger in der Behandlung maligner Tumore. Eine Besonderheit der Immuntherapie liegt darin, dass die Remissionsraten bislang zwar niedrig sind, Patienten mit einer kompletten oder guten partiellen Remission aber sehr lange Remissions- und Überlebenszeiten haben können. Experimentelle Ansätze mit höherer Spezifität sind die Infusion autologer Lymphozyten oder Formen der Vakzinierung mit Tumor-assoziierten Antigenen.</p> <p>Ein neuer Ansatz der Immuntherapie ist der Einsatz monoklonaler Antikörper, die in die Regulation des Immunsystems eingreifen. Klinische Effektivität beim fortgeschrittenen Melanom in Phase III Studien hat der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab gezeigt. Weiterentwicklungen sind die Kombination mit PD-1/PD-L1 Blockern [3].</p>						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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>4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>In der klinischen Situation beim fortgeschrittenen Melanom wird bei nicht vorbehandelten Patienten zwischen folgenden Behandlungsoptionen entschieden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>BRAF</i>^{V600} positiv: Vemurafenib / Dabrafenib oder Ipilimumab 2. <i>BRAF</i>^{V600} negativ: Ipilimumab oder Dacarbazin <p>Grundlage der z. Zt. offenen Entscheidungssituation bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} Mutation ist das Fehlen von Daten randomisierter klinischer Studien zur optimalen Sequenz von gezielter Tyrosinkinase-Inhibition und Immuntherapie. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren erzielen höhere Remissionsraten, sind aber nur über eine begrenzte Zeit wirksam.</p> <p>Der G-BA hatte die hohe Wirksamkeit der TKI anerkannt. In der aktuell abgeschlossenen frühen Nutzenbewertung von Dabrafenib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600} positivem Melanom hatte er anfänglich auch Dacarbazin als Vergleichstherapie festgesetzt, später auf Vemurafenib korrigiert und das IQWiG mit einem Nachbericht beauftragt.</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Verlängerung</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.</p> <p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Melanom zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Rechnung.</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Ipilimumab auch berücksichtigt werden.</p>
	<p>4. 2. Dosierung</p> <p>Die bisher größte, randomisierte klinische Studie zur Wirksamkeit von Ipilimumab bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Melanom wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg durchgeführt. Hintergrund waren u. a. Daten einer großen Phase II Studie zum Vergleich von 3 unterschiedlichen Dosierungen (0,3 mg/kg KG, 3 mg/kg KG, 10 mg/kg KG), bei der die höchste Remissionsrate in der Kohorte mit der höchsten Dosierung, i.e. 10 mg/kg KG, erzielt wurde [4].</p> <p>Die Dosierung von 10 mg/kg war vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Vorbereitung der Zulassung von Ipilimumab durch die EMA wegen nicht-akzeptabler Toxizität verworfen worden und ohne Vorliegen von Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie die Dosierung von 3 mg/kg KG in der europäischen Zulassung fest-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)																								
	gelegt.																									
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Ergebnisse der beiden größten randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Ipilimumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Randomisierte klinische Studien zur Immuntherapie mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom</i></p> <table border="1" data-bbox="277 959 1379 1302"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hodi, 2010 [5]</td> <td>Zweitlinie</td> <td>gp100</td> <td>Ipilimumab 3 mg/kg</td> <td>273</td> <td>1,5 vs 10,9 p = 0,001</td> <td>2,76 vs 2,86 n. s.</td> <td>6,4 vs 10,0 p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Robert, 2011 [6]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Dacarbazin</td> <td>Dacarbazin+ Ipilimumab 10 mg/</td> <td>502</td> <td>10,3 vs 15,2 n. s.</td> <td>0,76 p < 0,006</td> <td>9,1 vs 11,2 p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;</p>	Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	Hodi, 2010 [5]	Zweitlinie	gp100	Ipilimumab 3 mg/kg	273	1,5 vs 10,9 p = 0,001	2,76 vs 2,86 n. s.	6,4 vs 10,0 p < 0,001	Robert, 2011 [6]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab 10 mg/	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																			
Hodi, 2010 [5]	Zweitlinie	gp100	Ipilimumab 3 mg/kg	273	1,5 vs 10,9 p = 0,001	2,76 vs 2,86 n. s.	6,4 vs 10,0 p < 0,001																			
Robert, 2011 [6]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin+ Ipilimumab 10 mg/	502	10,3 vs 15,2 n. s.	0,76 p < 0,006	9,1 vs 11,2 p < 0,001																			

Stellungnehmer: DGHO

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>Hazard Ratio für Neue Therapie; 'n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Die Tabelle zeigt die Wirksamkeit von Ipilimumab. Die 2-Jahres-Überlebensrate für vorbehandelte Patienten lag bei 23,5% [5], für nicht-vorbehandelte Patienten bei 28,5% [6]. Grundsätzliche Überlegungen zur Immuntherapie hinterfragen den Sinn einer direkten Kombination immunsuppressiver Chemotherapie mit einer immunmodulierenden Behandlung. Sie führen zur Hypothese einer höheren Wirksamkeit der Mono-Immuntherapie, die allerdings nicht durch prospektive Studien belegt ist.</p> <p>Die Tabelle macht aber auch deutlich, dass es keine randomisierte, klinische Studie zum direkten Vergleich von Ipilimumab 3 mg/kg KG versus Dacarbazin gibt. Es gibt auch noch keine Daten aus randomisierten, klinischen Studien zum Vergleich eines BRAF-Inhibitors versus Ipilimumab 3 mg/kg KG in der Erstlinien- oder der Sequenztherapie bei Patienten mit <i>BRAF</i>^{V600E} Mutation.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb die ihm verfügbaren Daten in einer einarmigen Metaanalyse zusammengefasst und mit der Methodik eines <i>Head to historical Head</i> (H2hH) mit Dacarbazin verglichen. Dabei errechnet er für die Überlebenszeit einen HR von 0,48 (KI 0,37-0,64).</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.</p> <p><i>Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller</i></p>

Stellungnehmer: DGHO

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><u>Patientendaten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen, davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.</p> <p>Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.</p> <p>Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.</p> <p>Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erhobene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Da-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>ten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.</p> <p><u>Vergleich gegenüber der modellierten Prognose</u> Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit I-</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. gegenüber Dacarbazin, für das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.⁶ entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p>

⁶Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

Stellungnehmer: DGHO

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)
		Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vor-liegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.
	<p>4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für den Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden nur wenige Daten erhoben. Sie werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers deskriptiv dargestellt. Das Fehlen dieser Daten bei einer potenziell belastenden Immuntherapie, aber auch im Vergleich zur Chemotherapie, ist ärgerlich.</p>	Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vorgelegt. Dieser wurde auf der Ipilimumab-Seite nur in den Studien MDX010-20 und CA184-022 erhoben und den Ergebnissen für Dacarbazin (Studie CA184-024) gegenüber gestellt. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte, des sehr geringen Anteils der berücksichtigten Patienten und dem nicht adjustierten indirekten Vergleich liegen keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber

Stellungnehmer: DGHO

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)
		der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt „Lebensqualität“ wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beansprucht.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die am stärksten belastenden Nebenwirkungen von Ipilimumab sind Autoimmunphänomene mit Manifestation an Darm (Enterocolitis), Leber (Anstieg der Transaminasen, Hepatitis), Haut (Pruritus, Exanthem) und endokrin (Hypophysitis). Die klinische Erfahrung zeigt, dass die frühzeitige Erkennung dieser Nebenwirkungen und deren angemessenes Management schwere Verlaufsformen effektiv verhindern können.</p>	<p>Zur Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Nebenwirkungen“ zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Ipilimumab-Seite nur die Daten aus den prospektiven Studien heran, da retrospektiven Studien nicht nach den strengen Richtlinien von RCTs durchgeführt werden und daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.</p> <p>Der Vergleich der Gesamtraten liegt nur als direkte Gegenüberstellung (nicht-adjustiert) vor und lässt daher keine vergleichenden Aussagen zu. Daneben liegen Auswertungen für die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der Propensity-Score-Analysen vor. Für diese Auswertung gelten die unter „Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ entsprechend beschriebenen Einschränkungen.</p> <p>Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Ipilimumab ist eine wirksame Substanz in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Klinisch hat sie einen eindeutigen Zusatznutzen gegenüber der Chemotherapie mit Dacarbazin und hat sich vielerorts als Erstlinientherapie durchgesetzt. Der Zusatznutzen ist dem in der Zweitlinientherapie vergleichbar.</p> <p>Da ein direkter Vergleich von Ipilimumab in der von der EMA zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie Dacarbazin fehlt, ist der Zusatznutzen derzeit nicht exakt quantifizierbar.</p>	<p><u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom</u></p> <p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: DGHO

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)
		daher nicht belegt. <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u> Die für den indirekten Vergleich zwischen Ipilimumab und Dacarbazin festgestellte unzureichende Ergebnissicherheit (s. Bewertung des Zusatznutzens für Patientengruppe a) wird durch den weiteren nicht-adjustierten Vergleichsschritt noch weiter verringert. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Nachweise nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.
	<p>6. Externe Sachverständige</p> <p>Die aktuelle Nutzenbewertung von Ipilimumab wurde vom IQWiG ohne externen Sachverständigen erstellt.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V.

1

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
3. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al: Nivolumab plus ipilumab in advanced melanoma. N Engl J Med 369:122-33, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
4. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al.: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, doubleblind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 11:155-164, 2010. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1
5. 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
6. 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

5.5 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	7. April 2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Literaturrecherche</p> <p>Zur Literaturrecherche schreibt das IQWiG auf S. 24 u. S. 26:</p> <p><i>„Die Strategie für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE kann nicht in Gänze nachvollzogen werden, da die Strategie über die Suchoberfläche embase.com durchgeführt wurde, zu der das IQWiG keinen Zugang hat.“</i></p> <p>Insbesondere unter dem Aspekt, dass hier eine Standard-Suchoberfläche verwendet wurde, ist es nicht nachvollziehbar, wieso das Nicht-Vorhandensein eines Zuganges beim IQWiG einen Mangel beim Dossier des pU darstellen soll. Schließlich sind in der Dossier-Vorlage (Kapitel 4.2.3.2) die Datenbanken definiert (an denen sich der pU auch korrekt orientiert hat!), nicht aber die Suchoberflächen:</p> <p><i>„Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.“</i></p> <p>Bei gleicher Suchstrategie sollten bei Verwendung der gleichen Datenbanken die Ergebnisse auch vergleichbar sein.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medizinisch-fachlicher Berater/Patientenvertreter</p> <p>Für die Bewertung von Ipilimumab war eine Einbindung eines externen Sachverständigen vorgesehen. Das IQWiG konnte keinen Experten finden, der die notwendigen Voraussetzungen mitbringt und eine Anfrage bei Fachgesellschaften blieb erfolglos.</p> <p>Um die Nutzenbewertung auf Basis einer repräsentativen medizinisch-fachlichen Beratung zu gewährleisten, wäre zu fordern, dass das IQWiG in zukünftigen Bewertungen eine breitere Meinungsbildung, z.B. über Delphi-Panels oder Einbindung der relevanten Fachgesellschaften, im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft oder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, vornimmt und die externen Berater auch in Fragen der Dossierbewertung mit einbezieht. Eine höhere Transparenz über die Angaben der Berater wäre angezeigt. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten im Therapiegebiet tätig. Zudem existieren hochprofessionelle Fachgesellschaften. Aus diesem Grund erscheint es schwer nachvollziehbar, dass kein Experte die notwendigen Voraussetzungen erfüllen konnte.</p> <p>Darüber hinaus bleibt unklar, weshalb keine Rückmeldung von Patientenvertretern/-organisationen in die Dossierbewertung einging. Insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Patientenrelevanz und der ethischen Aspekte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wären Patientenvertreter prädestiniert dies zu beurteilen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ipilimumab gegenüber der für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der 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 im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden⁷ wurde in der Nutzenbewertung von Ipilimumab nicht abgestellt.</p>

⁷ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 01. April 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Ipilimumab / Yervoy®>>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie angemessen?	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.</p> <p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gruppe der Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Melanom zu bestimmen.</p> <p>In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.</p> <p>Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung</p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.</p> <p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Ipilimumab auch berücksichtigt werden.</p>
<p>Wurden die in Betrachtung gezogenen Studien adäquat ausgewertet?</p>	<p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vorliegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p>
<p>Bereits seit Februar 2012 ist Vemurafenib ist derzeit zur Erstlinientherapie des metastasierten malignen Melanoms bei Patienten mit einer BRAF V600E Mutation zugelassen. Vemurafenib eignet bei BRAFV600E mutierten Patienten insbesondere mit einem aggressiven Tumor, der schnell wächst.</p> <p>Ipilimumab ist eine Anti-CTLA4-Immuntherapie, die seit kurzem in Deutschland zur 1st-Line Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen ist. Ipilimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Tumor über die Verstärkung der körpereigenen T-Zell-vermittelten Immunantwort bekämpft (Ipilimumab blockiert das inhibitorische Regulationsmolekül CTLA-4, wodurch eine verstärk-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te T-Zell-Aktivierung und damit schließlich der Tumorzelltod erreicht werden kann). Da Yervoy unter Umständen seine Wirkung erst nach einigen Monaten zeigt, eignet es sich im Allgemeinen nicht im Einsatz von schnell wachsenden Tumormasse [1].</p> <p>Ackermann et al (2012) zeigten in einer Posterpräsentation, dass die Ansprechraten von Vemurafenib nach Ipilimumab-Therapie denen einer First-line-Therapie mit Vemurafenib entsprachen, dass aber die Ansprechraten auf Ipilimumab nach Vemurafenib sehr schlecht waren, weil die Patienten zu schnell progredient waren.</p> <p>Interessant ist die Frage nach der optimalen Therapieführung bei Patienten ohne BRAF Mutation. Kann man in diesem Fall die Therapie mit Dacarbazin beginnen, dann auf Yervoy® wechseln oder ist eine umgekehrte Therapieabfolge für den Patienten die optimale. [2]</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer läßt die Frage offen, wieso aus der CA 184024 Studie keine Lebensqualitätsdaten des Ipilimumab + Dacarbazin Arms für den indirekten Vergleich (Propensity Score Analyse) verwendet wurde. Wäre hier nicht eine weitere Möglichkeit die Dacarbazin Nebenwirkungen herauszurechnen gewesen und so einen direkten Vergleich zu haben, welche neue oder vermehrten Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Ipilimumab entstehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Ackerman A, McDermott D, Lawrence D, Gunturi A, Flaherty K, Giobbie-Hurder A, Hodi FS, Ibrahim N, Atkins MB, Cho DC, Sullivan RJ (2012) Outcomes of patients with malignant melanoma treated with immunotherapy prior to or after vemurafenib. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8569)

[2] Aplin AE, Kaplan F, Shao Y (2011) Mechanisms of resistance to RAF inhibitors in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2011 September; 131(9): 1817–1820.

5.7 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	03. 04. 2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) / Yervoy®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1, Zeile 12 - 22	MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Seitens des IQWiGs wird angemerkt, dass über die vorgesehenen Prozesse keine externen Sachverständigen identifiziert werden konnten</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. In zukünftigen Verfahren angeben, welche Fachgesellschaften kontaktiert worden sind und warum Kommentierung abgelehnt wurde b. Prozess überprüfen, ggfs. in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften 	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
Seite 1, Zeile 23 - 29	MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Seitens des IQWiGs wird angemerkt, dass keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingingen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. In zukünftigen Verfahren angeben, welche Patientenorganisationen kontaktiert worden sind und warum Kommentierung abgelehnt wurde b. Prozess überprüfen, ggfs. mit Sprecher des Koordinatorenausschusses der Patientenvertretung GBA/IQWiG (z.B. BAG-Selbsthilfe) 	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewer-</p>

			tung von Ipilimumab nach § 35a SGB V.
--	--	--	--

5.8 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	07.04.2013
Stellungnahme zu	Ipilimumab/Yervoy
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einbezug externer Sachverständiger</p> <p>Das IQWiG schreibt bezüglich des Einbezugs externer Sachverständiger in seiner Nutzenbewertung folgendes:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos. (1)</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG wäre es wünschenswert und</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>notwendig, dass die Einbindung externer Sachverständiger in die Nutzenbewertung regelhaft erfolgt, um eine umfassende Bewertung und Einordnung des Wirkstoffes im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu erlauben. Diese Einbindung sollte in jedem Fall transparent erfolgen, d.h. sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen (sofern vorhanden) sollten offengelegt werden. So hätte der pharmazeutische Unternehmer - aber auch nicht einbezogene Experten und Fachgesellschaften - die Möglichkeit, Stellung zu nehmen.</p> <p>Sollten keine externen Sachverständigen identifiziert werden können, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen, wäre im Rahmen der Transparenz eine Auflistung der aufgetretenen Fragen der Themenbereiche wünschenswert, da diese nun vermutlich im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung nicht oder nur teilweise berücksichtigt werden konnten.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

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.37, Z1 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Abermals ist die durch das IQWiG errechnete Zielpopulation im zu untersuchenden Anwendungsgebiet und die dafür zugrunde gelegten Annahmen nicht vollständig nachvollziehbar. Besonders in Indikationsgebieten, die zahlreiche Produkte unterschiedlicher Wettbewerber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hervorbringen, wäre ein detailliertes, nachvollziehbares Modell inklusive der Auflistung aller zugrundeliegenden Annahmen zur Bestimmung der Patientenpopulation hilfreich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG veröffentlicht im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sein Modell zur Bestimmung der Patientenpopulation in einer umfangreichen und nachvollziehbaren Form.</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A13-44, Ipilimumab, 13.03.2014) als plausibel bewertete Spanne von ca. 500 bis 1 500 GKV-Patientinnen und -Patienten mit nicht-vorbehandeltem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

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>a) <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom</u></p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 54 % der vom vorliegenden Anwendungs-gebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-negatives Melanom vorliegt⁸. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 270 bis 810 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.</p> <p>b) <u>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</u></p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 46 % der vom vorliegenden Anwendungs-gebiet umfassten Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positives Melanom vorliegt³. Entsprechend wird als GKV-Zielpopulation von ca. 230 bis 690 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ausgegangen.</p>

⁸ Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:suppl; abstr 8507.

Stellungnehmer: Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Susanne Schöbel

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.

5.9 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Ipilimumab Neues Anwendungsgebiet (Yervoy®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. März 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ipilimumab (Yervoy®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Zur Bewertung stand das neue Anwendungsgebiet von Ipilimumab zum fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom bei Patienten, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Dacarbazin festgelegt. Das IQWiG stuft alle eingereichten Studien und Analysen als nicht geeignet ein und sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Bei dem zur Bewertung stehenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung der erstmaligen Zulassungsindikation von Ipilimumab, die eine Einschränkung auf vorbehandelte Patienten vorsah. Hierfür sah der G-BA seinerzeit im Beschluss vom 02.08.2012 einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Für das erweiterte Anwendungsgebiet reichte der Hersteller Auswertungen aus einem indirekten Vergleich mit patientenindividuellen Daten aus verschiedenen Studien ein (6 Studien zu Ipilimumab und 1 Studie zu Dacarbazin). Zur Vermeidung von Verzerrungen aufgrund von potenziellen Störfaktoren führt der Hersteller eine Propensity Score Analyse durch. Diese Auswertungen wer-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da nach seiner Auffassung nicht alle bekannten Störfaktoren berücksichtigt worden sind. Zusätzlich bemängelt das Institut, dass aufgrund des methodisch bedingten Ausschlusses von Patientendaten (75 Patienten auf der Ipilimumab-Seite und 2 Patienten auf der Dacarbazin-Seite) potenziell verzerrte Effekte zugunsten von Ipilimumab entstehen. Dies begründet das Institut auch mit dem Vorliegen von Unterschieden im medianen Überleben vor und nach dem Ausschluss von Patienten. Insgesamt sieht das IQWiG im Endpunkt Mortalität den Therapieeffekt aufgrund der unsicheren Datenlage als nicht ausreichend groß, um Verzerrungseffekte ausschließen zu können. Auch die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen bleiben aus o.g. Gründen unberücksichtigt. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden aufgrund des geringen Anteils berücksichtigter Patienten ausgeschlossen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung verweist das IQWiG, dass für die Dossierbewertung nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung stand, obgleich dies für die Bewertung vorgesehen war. Zielsetzung dieser Beratung war die die „schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis“. Im weiteren Projektverlauf war zudem eine weitere Einbindung bei spezifischen Fragen vorgesehen. Begründet wird dies die fehlen-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>de Einbindung von Experten wie folgt: „Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“ Es stimmt bedenklich, dass dem IQWiG keine ausgewiesenen Experten für die Bewertung zur Verfügung stehen, zumal bereits in der Erstbewertung von Ipilimumab (Dossierbewertung A12-07) im Jahr 2012 ebenso keine externen Sachverständigen eingebunden werden konnten.</p> <p>Vor dem Hintergrund der seitens des vfa regelmäßig geäußerten Kritik hinsichtlich der fehlenden Einbeziehung mehrerer (statt einzelner) Sachverständiger bzw. der fehlenden Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen, erscheint die in diesem Verfahren in Gänze nicht erfolgte Einbeziehung eines externen medizinisch-fachlichen Experten umso bedenklicher und bedauerlicher, wenn gleich die Bewertung des IQWiG sich primär an abstrakt-formalen Kriterien orientiert.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG stuft in der Dossierbewertung A13-44 die vorgelegten Auswertungen wiederholt als nicht geeignet ein und verwirft damit</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die vom Hersteller eingereichte bestverfügbare Evidenz. Das vorliegende Verfahren zeigt damit abermals die Problematik inkongruenter Anforderungen der frühen Nutzenbewertung im Vergleich zur Zulassung auf.</p> <p>Nach zahlreichen Stellungnahmen seitens des vfa mit Aufforderungen zur stärkeren Auseinandersetzung mit der bestverfügbaren Evidenz bleibt jedoch positiv hervorzuheben, dass die ablehnende Haltung des Instituts diesmal mit einer ausführlicheren methodischen Begründung und damit einer zumindest partiellen Darstellung der Ergebnisse einhergeht und nicht auf wenige allgemeine Sätze reduziert eingeschränkt wird.</p>	<p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer indirekte Vergleiche vorgelegt.</p> <p><u>Indirekter Vergleich auf der Grundlage individueller Patientendaten</u></p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich auf der Grundlage von individuellen Patientendaten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden in den auf der Dacarbazin-Seite die Patienten des Vergleichsarms der Studie CA184024 eingeschlossen, die Ipilimumab (10 mg/kg) in Kombination mit Dacarbazin gegenüber Dacarbazin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) untersucht. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der so definierte Dacarbazin-Arm umfasst 252 Patienten. Auf der Ipilimumab-Seite wurden (chemo)therapienaive Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium III oder IV) eingeschlossen, die mit Ipilimumab in der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen keine Hirnmetastasen vorlagen, da Patienten mit Hirnmetastasen aus der Dacarbazin-Studie ausgeschlossen waren. Insgesamt wurden so auf der Ipilimumab-Seite 423 Patienten aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>davon 78 Patienten aus vier prospektiven Studien (MDX010-08, MDX010-20, C184-004, CA184-022) und 345 Patienten aus zwei retrospektiven Studien (CA184-332, CA184-338; dritter Datenschnitt). Die Zeitpunkte der Datenerhebung wurden für die retrospektiven Studien nicht a priori festgelegt.</p> <p>Da es sich um Studienpopulationen aus verschiedenen Studien handelt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden können, hat der pharmazeutische Unternehmer den methodischen Ansatz eines Propensity-Score-Matching gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu verbessern. Dabei wurden anhand prognostischer Faktoren, die vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert wurden und für die Daten in den Studien verfügbar waren (Alter, Geschlecht, Lactatdehydrogenase-Spiegel, Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status), Metastasierung (M0, M1a, M1b, M1c)) fünf Gruppen gebildet („Propensity Score Klassen“), in denen jeweils Patienten zusammengefasst wurden, die hinsichtlich dieser Merkmale vergleichbar sind.</p> <p>Es sind nicht für alle Patienten Angaben zu allen Merkmalen verfügbar. Es liegen Auswertungen vor, welche die Patienten, für die Werte zu diesen Merkmalen fehlen ausschließen, sowie Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte unter der Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen, auf Basis der beobachteten Werte durch vorhergesagte Werte eines Regressionsmodells, ersetzt wurden.</p> <p>Durch das Propensity-Score-Matching kann zwar einerseits eine gewisse Angleichung hinsichtlich der berücksichtigten Patientencharakteristika erzielt werden, andererseits besteht dadurch, dass bekannte aber nicht erh-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bene Merkmale, sowie unbekannte Merkmale nicht berücksichtigt werden können, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Richtung und Ausmaß nicht abgeschätzt werden kann.</p> <p>Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass für 88 Patienten (20,8 %) der Ipilimumab-Patienten Daten zu Merkmalen fehlen, während dies nur bei 2 Patienten (0,8 %) der Dacarbazin-Gruppe der Fall ist. Die Grundannahme, dass die Werte zufällig fehlen kann nicht überprüft werden. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben vor, mit welcher Methodik bzw. unter welchen weiteren Grundannahmen die fehlenden Werte ersetzt wurden. Insofern sind sowohl die Auswertungen, welche die Patienten, für die Werte fehlen ausschließen, als auch die Auswertungen, in welcher die fehlenden Werte ersetzt wurden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Zusammenfassend wird, auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer unternommenen Maßnahmen, keine einer Randomisierung vergleichbare Datenqualität erreicht. Daher wird der vorgelegte Vergleich als nicht-adjustierter indirekter Vergleich bewertet.</p> <p><u>Vergleich gegenüber der modellierten Prognose</u></p> <p>Zur weiteren Untersuchung der Verlängerung der Überlebensdauer unter der Behandlung mit Ipilimumab gegenüber dem erwarteten Überleben dieser Patienten (d. h. bei Nicht-Behandlung bzw. gegenüber Dacarbazin, für</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das kein Effekt auf das Überleben angenommen wird) legt der pharmazeutische Unternehmer eine Berechnung auf der Grundlage des von Korn et al.⁹ entwickelten Prognosemodells vor, das verschiedene Prognosefaktoren berücksichtigt. Statistische Auswertungen unter Angabe der Hazard Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte liegen nicht vor. Der vorgelegte Ansatz entspricht dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien und damit einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich, der zur Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p> <p>Insgesamt bewertet der G-BA die methodische Vorgehensweise als ungeeignet und die Unsicherheiten in der Datenlage als zu gravierend, um auf der Grundlage der vor-liegenden Daten Aussagen über den Zusatznutzen treffen zu können. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht geeignet.</p>
Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)	

⁹ Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):527-34. PubMed PMID: 18235113.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat zwischenzeitlich am 26.03.2014 mitten im Laufe des Stellungnahmeverfahrens auf eine neue Sachlage bzw. neue Erkenntnisse durch ein Addendum (Addendum A14-11) zur IQWiG-Nutzenbewertung (Dossierbewertung A13-44) vom 13.03.2014 die Stellungnahmeberechtigten hingewiesen. Es ist einerseits zu begrüßen, dass der G-BA die bestverfügbare Evidenz auch hinsichtlich eines Vergleichs mit einem anderen Komparator im Verfahren berücksichtigen will. Über die genaue Bedeutung dieses Vergleichs für das Verfahren werden die Stellungnahmeberechtigten andererseits jedoch nicht informiert. Im Addendum des IQWiG ist hierzu lediglich der folgende Abschnitt enthalten: „Der G-BA hat das IQWiG nun mit der Bewertung des indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib beauftragt, insbesondere auch unter zusätzlicher gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom.“ So müsste zunächst lediglich spekuliert werden, dass der G-BA die zusätzliche Evidenz eines indirekten Vergleichs zu Vemurafenib nicht nur supportiv einsehen will, sondern Vemurafenib als die neue zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Teilpopulation der BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten benennen könnte. Erst am 03.04.2014 und wenige Tage vor dem Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme ließ sich aus der Plenumsitzung bzw. dem darin gefassten Beschluss zu Dabrafenib erkennen, dass der G-BA zumindest für das Dabrafenib-Verfahren die zweckmäßige Vergleichstherapie von Dacarbazin zu Vemurafenib kurzfristig geändert hat. Aus Sicht des vfa ist es einerseits erfreulich und folgerichtig, dass der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie an den aktuellen Wissensstand angepasst hat. Hinsichtlich der Verfahrenstransparenz ist es andererseits bedauerlich, dass diese relevante Entscheidung so spät verlautbart wird. Ebenso bleiben damit die Konsequenzen für die Nutzenbewertung von Ipilimumab im neuen Anwendungsgebiet bzw. für die vorliegende Stellungnahme unklar.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Ipilimumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Ipilimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 29. April 2014
von 11.53 Uhr bis 13.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hermann

Herr Neugebauer

Herr Dr. Schwenke

Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig (nicht anwesend)

Frau Barth

Frau Dr. Lilla

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Frau Teewag

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

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Schöbel

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille

Frau Dr. Köberle

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Schadendorf

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a, Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet.

Ausgangspunkt des Stellungnahmeverfahrens und des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 13.03.2014, die Sie alle kennen und zu der Sie auch Stellung genommen haben. Das IQWiG sieht in dem vorgelegten Dossier – anders als der pharmazeutische Unternehmer – keine geeigneten Daten, aus denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der pharmazeutische Unternehmer sieht das anders. Er sagt, dass der Zusatznutzen aus dem von ihm vorgelegten indirekten Vergleich der patientenindividuellen Daten aus verschiedenen Studien durchaus abgeleitet werden könne. Der Kernpunkt, über den wir uns heute unterhalten müssen, ist die Frage: Was ist mit der Verwertbarkeit und der Aussagekraft dieser Daten, die hier im Raume stehen?

Wir haben heute ein volles Haus. Ich muss der guten Ordnung halber die Teilnehmer einzeln begrüßen, auch für das Protokoll. Ich begrüße Herrn Dr. Hermann, Herrn Neugebauer, Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik von Bristol-Myers, Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Köberle von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Herr Professor Weichenthal von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie fehlt. Ich begrüße Herrn Professor Schandorf, ebenfalls von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Herr Dr. Hennig von GlaxoSmithKline ist nicht da, aber ich begrüße hier Frau Dr. Lilla und Frau Barth von Glaxo. Ich begrüße Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Dr. Kaskel und Frau Teewag von MSD, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Schöbel von Roche. Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch waren auch in der vorherigen Anhörung schon da. Damit haben wir Sie alle.

Im Verfahren haben Stellung genommen: Bristol-Myers, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Glaxo, medac, MSD, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit Bristol beginnen und dass Sie kurz vortragen, was Ihre wesentlichen Gesichtspunkte sind. Sie kennen das Verfahren ja schon, Herr Neugebauer, dass wir nicht mehr alles vorlesen, sondern nur die entscheidenden Punkte, und dass wir auf dieser Basis dann in eine Diskussion eintreten. Wer beginnt? – Herr Neugebauer, bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank, Herr Hecken, dass wir heute noch einmal die Gelegenheit haben, auch wenn das Verfahren das so vorsieht. Wir begrüßen es außerordentlich, dass wir zu unserem Produkt heute hier noch einmal Stellung nehmen können. Ich glaube, es ist auch in Ihrem Sinne, wenn wir nicht durch die komplette Stellungnahme gehen – Sie, Herr Hecken, haben das gerade schon angesprochen –, sondern uns heute auf den Punkt konzentrieren, der unserer Meinung nach der wichtigste Punkt auf der Agenda ist. Wir würden heute ganz gerne den zentralen Punkt Ergebnissicherheit unserer Daten zum Zusatznutzen von Ipilimumab besprechen und uns anschließend in die Dis-

kussion begeben, um Ihre Fragen zu beantworten. So ist der Vorschlag von unserer Seite. Ich habe Sie so verstanden, Herr Vorsitzender, dass Sie das auch so sehen.

Bevor ich einsteige, darf ich Ihnen noch das heutige Team kurz vorstellen. Das ist hilfreich, damit man nachher die Fragen zuordnen kann, also wer welche Fragen bei Bristol-Myers beantwortet. Zu meiner linken Seite ist Frau Slawik. Sie ist für das Dossier verantwortlich. Sie ist in meinem Team für Ipilimumab und für die Immunonkologie zuständig, für Access. Zur rechten Seite ist Herr Dr. Hermann. Er ist Mediziner und in Deutschland für die Immunonkologie bei Bristol-Myers Squibb zuständig. Rechts außen ist Herr Schwenke. Er ist Biostatistiker und hat uns bei der Erstellung des Dossiers begleitet. Die Fragen der Methodik im Speziellen wird also Herr Schwenke beantworten.

In den vergangenen Monaten haben Sie sich viel mit dem Indikationsgebiet des fortgeschrittenen malignen Melanoms auseinandergesetzt, meine Damen und Herren, es ist Ihnen somit auch sehr vertraut, aber lassen Sie mich dennoch noch einmal kurz auf Ipilimumab eingehen, bevor wir zu dem Punkt der Ergebnissicherheit kommen.

Was ist Ipilimumab? – Ipilimumab war 2011 die erste Substanz für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, für die nach vielen Jahren erfolgloser Forschung die Chance auf Lebensverlängerung gezeigt werden konnte. Ipilimumab wurde zunächst für Patienten zugelassen, die bereits eine Vortherapie bekommen haben. Es ist ein Immunonkologikum, das den Tumor über die Stärkung des körpereigenen Immunsystems bekämpft. Das Besondere bei Ipilimumab ist, dass es gegenüber der bisherigen Therapieoption von Dacarbazin oder Best Supportive Care das Ein- und Zweijahresüberleben verdoppelt – das ist doch entscheidend – und Patienten erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben gab. Vor fast zwei Jahren haben wir mit Ihnen zusammen hier im G-BA gesessen, und Sie haben einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ipilimumab bei den vortherapierten Patienten anerkannt. In der klinischen Routine hat Ipilimumab unabhängig – ich betone: wirklich unabhängig – von der Therapielinie inzwischen einen festen Platz.

Heute sprechen wir über den Einsatz von Ipilimumab bei Patienten, die noch keine systemische Vortherapie erhalten haben. Das Dilemma, auf das ich gleich zu sprechen komme, ist folgendes: Bislang war es für die Ärzte das Dilemma, dass zuerst Dacarbazin eingesetzt werden musste, für das es keinen Nachweis – ich betone das ausdrücklich – auf die Verbesserung des Überlebens gibt, und erst danach mit Ipilimumab eine Therapieoption gewählt werden konnte, für die – ich sage das ausdrücklich – schon heute ein Nachweis für eine Lebensverlängerung in der Ersttherapie nachgewiesen worden ist. Dieses Dilemma war für uns nur mit dem rechtlichen Verweis auf die Zulassung an die Ärzte und auch an die Patienten vermittelbar.

Dieses Problem ist jetzt insoweit behoben, da wir mit der Indikationserweiterung erfreulicherweise die Zulassung für die vortherapierten und für die nicht vortherapierten, also für die therapienaiven, Patienten bekommen haben und somit Ipilimumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden kann. Obwohl wir befürchten mussten – das ist für mich das Entscheidende; ich glaube, es ist auch wichtig, dass ich das heute noch einmal deutlich mache –, dass die verfügbare Evidenz, auf die wir in Kürze noch separat eingehen, zu großer Unsicherheit im nationalen HTA-Verfahren und hier im Speziellen im AMNOG-Verfahren führen kann, hat sich BMS an der Stelle sehr bewusst für diese Zulassungserweiterung entschieden, um dieses Dilemma für die Ärzte oder im Speziellen für die Patienten aufzulösen.

Das bringt mich in dem Zusammenhang auf die zVT. Zwischenzeitlich existieren verbesserte Therapieoptionen für die BRAF-positiven Patienten, die etwa 40 bis 50 Prozent der Gesamtpopulation ausmachen. Sie haben Vemurafenib für die BRAF-positiven Melanompatienten jüngst – also, wir empfinden es so, aber vielleicht es ist noch ein laufendes Verfahren – als neue Vergleichstherapie bestimmt. Das begrüßen wir. Warum? Weil man damit der schnellen Veränderung der Therapieoptionen beim malignen Melanom adäquat Rechnung trägt. Wir haben diese Entwicklung in unserem Dossier im November bereits berücksichtigt und ergänzend einen indirekten Vergleich dargestellt, bei dem – das muss man deutlich sagen – kein Nutzen herauskam, aber auch kein Schaden.

Dennoch gestatten Sie mir zwei Anmerkungen zu dem Thema, also zum direkten Vergleich gegen Vemurafenib. Wir beantworten damit heute nicht nur die versorgungsrelevante Frage. Es geht um eine Therapieoption, die eine andere nicht ablöst, sondern es ist vielmehr eine neue Therapieoption, die hinzukommt. Das ist, glaube ich, entscheidend. So darf man es heute sicherlich sehen. Da die Wirksamkeit von Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus besteht, was wir mit den retrospektiven Analysen gezeigt haben, ist die Zulassung für uns unabhängig vom BRAF-Status erteilt worden. Das ist, glaube ich, ganz wichtig. Wir haben dies in unserem Dossier dargestellt. Insofern möchte ich jetzt nicht noch weiter darauf eingehen. Wir können nachher gerne Fragen dazu beantworten. Das ist der Hintergrund, warum der BRAF-Status in unseren Studien nicht prospektiv erhoben wurde und wir die Aussagen gegenüber Dacarbazin und Vemurafenib jeweils für die gesamte Patientenpopulation tätigen können.

Wir sind heute hier, um über die Ergebnissicherheit mit Ihnen zu diskutieren. Das ist die heutige Zielsetzung, die ich eingangs erwähnt hatte. Wir möchten Ihre Fragen zur Ergebnissicherheit des Zusatznutzens bestmöglich beantworten und auf Ihre Fragen eingehen. Uns allen ist bewusst – das ist hier ganz entscheidend –, dass die Zulassungserweiterung aufgrund des therapeutischen Bedarfs und der Gesamtschau der Übertragbarkeit der Daten erfolgt ist und nicht – ich betone ausdrücklich: nicht – auf Basis einer direkten Vergleichsstudie, die Sie und ich heute in dieser Diskussion sicherlich gewünscht hätten. Diese können wir leider nicht vorlegen. Dennoch – ich sage das bewusst und überzeugt – sind wir der Meinung, dass die verfügbare Evidenz unter Anwendung adäquater Methodik geeignet ist, den Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin auch nach den Kriterien der Verfahrensordnung eindeutig zu belegen.

Gestatten Sie mir an dieser Stelle kurz eine Anmerkung aus der Sichtweise der EMA, der europäischen Zulassungsbehörde, zu Ipilimumab. Wenngleich ich weiß, dass wir hier heute über die Nutzenbewertung sprechen und nicht über die Zulassung, ist es für das Verfahren doch ganz wichtig, auch diesen Standpunkt noch einmal näher zu betrachten. Die EMA schlussfolgerte, dass es keinerlei pharmakologische oder klinische Rationale für die Annahme gibt, dass Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen vorbehandelten und unvorbehandelten Patienten existieren. Sie begründete weiter, dass die Vorteile von Ipilimumab im Gesamtüberleben konsistent und unabhängig von der Vorbehandlung existieren, während ein solcher Effekt für Dacarbazin – ich kann mich da nur wiederholen – bis dato faktisch nie nachgewiesen worden ist. Vor diesem Hintergrund ist die Zulassungserweiterung auf Basis von Patientendaten aus den Studien der Phase II und III erfolgt, die Ipilimumab im neuen Indikationsgebiet mit dem zugelassenen Therapieregime untersuchten, ergänzt um die Daten aus der Beobachtungsstudie in den USA, wo Ipilimumab schon seit längerem in der Erstlinientherapie zugelassen ist.

Was heißt das nun für uns heute hier, für das AMNOG-Verfahren? – Genau über diese Datenbasis sprechen wir. Wir haben keine andere Datenbasis, die wir Ihnen vorlegen können. Die Datenbasis, die wir heute haben, ist die Grundlage der Diskussion. Zum Beleg des Zusatznutzens sind wir wie folgt vorgegangen – lassen Sie mich kurz darauf eingehen –: Die verfügbare Evidenz konnte metaanalytisch zusammengefasst werden und, da wir über sämtliche patientenindividuellen Daten verfügen, mittels eines Matchings mit dem Dacarbazin-Arm einer großen Phase-III-Studie verglichen werden. Wir zeigen unserer Meinung nach den Zusatznutzen also mittels eines adjustierten historischen Vergleiches. Darüber können wir nachher gerne noch sprechen; das ist, glaube ich, wichtig, weil ich denke, dass wir da noch Gesprächsbedarf haben. Wir zeigen den Zusatznutzen – ich betone das noch einmal und möchte es unterstreichen – anhand eines adjustierten historischen Vergleichs.

In der im November eingereichten Datenanalyse ist uns ein Fehler unterlaufen; das haben Sie in der Stellungnahme vielleicht mitbekommen. Wir danken dem IQWiG für den Hinweis darauf. Wir sind darauf gekommen, weil Sie uns auf diesen Datenfehler aufmerksam gemacht haben. Wir haben diesen sofort behoben und die Daten an dieser Stelle eingearbeitet. Für diesen Fehler kann ich mich nur entschuldigen. Heute liegt die nachgebesserte Datenanalyse zu dieser Stellungnahme vor. Also sind wir auf dem aktuellen Stand.

Was heißt das nun für unser Ergebnis? – Die Effektmaße zeigen in sämtlichen Sensitivitätsanalysen eindeutig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin. Die Verträglichkeit und die zutreffenden Vorsichtsmaßnahmen unter Ipilimumab bei therapienaiven Patienten unterscheiden sich nicht von dem alten Indikationsgebiet. Im direkten Vergleich gegenüber Best Supportive Care wurde von Ihnen damals ein größerer Schaden bezüglich der immunvermittelten Nebenwirkungen festgestellt. Wir haben dies in der Anhörung vor zwei Jahren ausgiebig diskutiert; ich kann mich gut daran erinnern. Der G-BA hatte es dann aufgrund der getroffenen Vorsichtsmaßnahmen sowie der Behandelbarkeit, der Verträglichkeit ausdrücklich nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, um den Zusatznutzen herunterzustufen. In der Übertragbarkeit auf das neue Indikationsgebiet halten wir diese Schlussfolgerung für gleichermaßen zutreffend, da davon ausgegangen werden darf, dass Dacarbazin als Chemotherapie nicht besser verträglich ist als Best Supportive Care; das zeigen auch die Daten aus dem historischen Vergleich, die wir Ihnen mit eingereicht haben.

Ich möchte betonen, dass wir es als sehr positiv wahrgenommen haben, dass sich das IQWiG an dieser Stelle dem Vorgehen mit unserer Methode sehr differenziert genähert hat, auch wenn wir im Letzten dann doch auseinanderliegen. Konkrete Bedenken, dass das Ergebnis verzerrt sein könnte, haben wir mit dem vorgelegten aktualisierten und korrigierten Vergleich der neuen Sensitivitätsanalyse adressiert und hoffentlich, wie ich meine, auch ausräumen können. Aber darüber wird Herr Schwenke nachher in der Diskussion von der biostatistischen Warte her gerne mit Ihnen diskutieren und auch Ihre Fragen beantworten.

Ich komme nun zum Schluss und auch zur Schlussfolgerung. Mit den neuen und aktualisierten Ergebnissen und nach Klärung der Fragen zu den einzelnen Störgrößen in der Datenanalyse zeigt sich, wie wir meinen, erneut ein beeindruckender Effekt von Ipilimumab auf das Gesamtüberleben der Patienten, aus dem wir einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin ableiten. Meine Damen und Herren, wir bitten Sie und ich bitte Sie schon jetzt, in Ihrer Entscheidung die umfassende Datenbasis und die gewählte Methodik vor dem Hintergrund der Versorgungssicherheit – das ist für uns ganz wichtig – zu würdigen. Es geht dabei keineswegs um die Schaffung eines Präzedenzfalles im AMNOG-Prozess, sondern vielmehr

um die medizinisch und methodisch adäquate Beschreibung – das ist ganz wichtig – des Zusatznutzens in diesem konkreten Fall und seiner Ergebnissicherheit.

Ich weiß, das war jetzt ein bisschen länger, aber es war uns sehr wichtig, dass wir das noch einmal ausführen und sozusagen vorab als Statement für die Diskussion mit Ihnen heute in den Raum stellen. Ich hoffe, es hat ein bisschen Klarheit bei Ihnen gebracht. Wir stehen jetzt gerne zur Diskussion und sind offen Ihren Fragen gegenüber. Diese gibt es sicherlich. Der IQWiG-Bericht hat ja die eine oder andere Frage aufgeworfen. Wir sind heute hier, um über diese Fragen mit Ihnen zu diskutieren. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Ich habe – das hatte ich eingangs vergessen – an alle, die sich melden, noch die herzliche Bitte, wegen des Wortprotokolls jeweils den Namen und die Entsendeorganisation bzw. Firma zu nennen und die Mikrofone zu benutzen.

Gibt es Fragen zu dem, was Herr Neugebauer jetzt einleitend gesagt hat? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Frage. Sie haben ja kurz erläutert, warum Sie diese Subgruppen – wir haben ja mutiert und nicht mutiert – nicht dargestellt haben, nämlich weil die Zulassung für die Gesamtpopulation erteilt wurde. Habe ich das richtig verstanden? BRAF ist ja nicht nur ein Prädiktor auf das Therapieansprechen, auf die TKIs, sondern auch ein negativer prognostischer Marker, wenn ich da richtig informiert bin. Insofern wundert mich das ein bisschen, dass Sie das nicht ohnehin in Ihrem Dossier entsprechend berücksichtigt haben. Könnten Sie vielleicht dazu etwas sagen?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Aus medizinischer Sicht kann Herr Hermann sicherlich gleich etwas dazu sagen.

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Sehr gerne. – In der Phase-II-Studie konnte – das war auch schon Gegenstand des letzten Verfahrens – gezeigt werden, dass die Wirkung von Ipilimumab unabhängig vom BRAF-Status ist. Zusätzlich gab es Hinweise, dass die BRAF-Mutation ein prognostischer Marker ist. Stand heute ist: Das kann nicht mehr so gehalten werden.

Frau Dr. Chr. Müller: Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen von den Bänken? – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich brauche Ihre Hilfe zu den Patientenzahlen. Sie sehen mich da völlig verloren. Sie haben ja jetzt die Patientenzahlen auch aktualisiert und schreiben, Sie haben den dritten Datenschnitt ausgewertet. In den beiden Studien – 338 und Folgestudie – sind beide Male Patienten im ursprünglichen Dossier ausgewertet, die vom 1. April 2011 bis 13. September 2012 behandelt wurden und dann ein Jahr hatten. Sie haben dann gesagt: jährliche Analyse. Dann wäre es ja irgendwie frühestens April 2013 und dann frühestens April 2014. Sie haben aber die Zahlen schon im April 2014 eingereicht, und das wäre ja dann auch erst der zweite Datenschnitt. Ich verstehe es einfach nicht. Da brauche ich Ihre Hilfe.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb): Die Bezeichnung Datenschnitt ist an der Stelle eine deutsche Bezeichnung. Das entspricht nicht dem Vorgehen der amerikanischen Auswertun-

gen. Wir haben den Datenschnitt genutzt für die aktualisierte Darstellung, die jetzt mit der Stellungnahme eingegangen ist, die 430 Patienten, und die der EMA für die erste Interimsanalyse vorgelegt werden wird. Das korrekte Wording wäre also: erste Interimsanalyse gemäß den Anforderungen der EMA.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, Sie haben es in Ihren Studien im ursprünglichen Dossier auf Deutsch extrahiert, so, wie es dargestellt ist. Welche Datenschnitte waren denn wie präspezifiziert? Das, was Sie da mit der EMA gedealt haben – – Und Sie haben es auf Deutsch in Ihrem eigenen Dossier extrahiert, so, wie ich es Ihnen vorgelesen haben. Jetzt sprechen Sie in der Stellungnahme vom dritten Datenschnitt. Wobei wir uns einig sind: Da sind Sie ein sehr schnelles Unternehmen.

Frau Slawik (Bristol-Myers Squibb): Es gibt den verwendeten Datenschnitt in dem Dossier. Das entspricht dem Datenumfang, der der EMA vorgelegt wurde. Es gab eine Kongresspublikation zum ESMO, Ende Oktober/November 2013. Dort wurde ein aktualisierter Datenschnitt vorgelegt. Patienten konnten und werden kontinuierlich eingeschlossen, das heißt, die Studienpatientenanzahl vergrößert sich. Wir sprechen deswegen vom dritten Datenschnitt, weil dieser, nachdem man ihn kennt – EMA-Zulassung, ESMO-Veröffentlichung und das, was wir jetzt mit der Stellungnahme erstmalig vorlegen können –, damit der dritte Datenschnitt ist. Bitte entschuldigen Sie die Verwirrung, die das stiften kann, wenn wir vom dritten Datenschnitt sprechen, es aber die erste Interimsanalyse für die EMA ist. Der hier verwendete ist jetzt der vorgelegte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Dann verstehe ich Sie richtig, dass es überhaupt gar keine Präspezifizierung gab, sondern Sie machen Auswertungen, wann Sie möchten, zu jedem beliebigen Zeitpunkt und nummerieren sie dann einfach durch?

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Diese Beobachtungsstudien sind eben so angelegt, dass immer, wenn Daten angefordert werden – sei es von der FDA, sei es von der EMA –, ein Datenschnitt gemacht wird, der die aktuellsten Daten miteinbezieht, das heißt, alle Daten, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben wurden. Es wird dann auch mit der EMA diskutiert, welcher Datenschnitt genommen wird bzw. wo der Datenschnitt passieren soll, damit man dann noch eine gewisse Zeit hat, die Daten aufzubereiten, um sie dann der EMA einzureichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde Sie ausgesprochen höflich in der Diskussion und in den Fragen. Wir haben seitens der Fachgesellschaft viel größere Probleme mit dem Präparat. Für uns bestehen drei Probleme.

Unser erstes Problem ist: Ipilimumab mono ist zugelassen, obwohl es dafür keine Zulassungsstudie gibt, sondern nur eine für die Kombinationstherapie mit DTIC.

Das zweite Problem, das wir haben, ist die zugelassene Dosierung von 3 mg; die Studie ist mit 10 mg gemacht worden.

Das dritte in der praktischen Situation heute ist, dass die Hauptgruppe, gegen die zu vergleichen ist, die mit den BRAF-Mutationen ist. Das ist Vemurafenib oder Dabrafenib, wie es auch hier diskutiert wurde. Und auch dafür gibt es keine Studie.

Als Fachgesellschaft müssen wir zurzeit damit umgehen, dass die EMA ein Präparat zugelassen hat, obwohl für die drei fraglichen Punkte keine Zulassungsstudien da waren. Und jetzt müssen wir begründen, warum wir es trotzdem ziemlich breit einsetzen, obwohl die Studienlage so ist, wie ich es gerade beschrieben habe.

Der Punkt für uns ist: Das Problem, das wir bisher hatten, ist, dass wir Immuntherapie grundsätzlich ungern mit oder nach Chemotherapie einsetzen. Das ist ein grundsätzliches Problem, das wir seit Jahrzehnten bei Melanomerkrankungen mit Interferontherapie kennen. Je mehr Chemo man vorher gegeben hat, umso geringer die Chance, dass die Immuntherapie noch greift. Wenn ich das Immunsystem erst unterdrücke, ist die Chance, dass das Immunsystem dann eine gute Immunantwort gibt, nicht so wahnsinnig hoch. Insofern sind wir ganz dankbar, dass die EMA das so zugelassen hat, und wir sparen uns die DTIC-Toxizität. Trotzdem bleibt die Studienlage so, wie ich es gerade eben beschrieben haben. Das ist die Diskussion, die hier zu führen ist.

Von uns aus haben wir die Diskussion anders geführt. Wir haben die Diskussion so geführt: Ist

Ipilimumab qualitativ ein wirksames Medikament in der Monotherapie? Dazu kann Herr Schadendorf vielleicht noch etwas sagen. Wir denken, das ist so, das ist wirksam. Wir sind auch dankbar dafür, dass wir es einsetzen dürfen ohne das höchst ungeliebte DTIC als Chemotherapie. Die Frage ist dann: Wie vergleichen wir es mit den anderen Vergleichstherapien? Ich glaube, das können wir nicht. Wir können den Zusatznutzen aus unserer Sicht nicht quantifizieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das ist ja das Dilemma, das Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aufgezeigt haben, indem Sie gesagt haben: Man muss einfach sehen, was die klinischen Ergebnisse und die klinischen Erfahrungen sind. – Bitte schön, Herr Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde gerne dieses klinische Dilemma, das Herr Professor Wörmann gerade angesprochen hat, noch einmal vertiefen. Das Problem ist in der Tat, dass wir mit Ipilimumab seit Juni 2011 ein Medikament zur Verfügung haben, das erstmals überhaupt in einer Situation einen klaren Überlebensvorteil hat zeigen können, und zwar damals in der Zulassungsstudie in einer Second- und Third-Line-Situation. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat, ist gemäß der Wahrscheinlichkeit und dem, was es an retrospektiven Daten dazu gibt, in einer Erstlinientherapie die Immuntherapie sicherlich eher noch als vorteilhafter anzusehen. Das sieht man unter anderem an den Auswertungen der Überlebensdaten von Patienten aus entsprechend großen Studien, aus Early-Access-Programmen, bei denen man unbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten miteinander vergleicht. Demnach war das Überleben nach drei Jahren bzw. fünf Jahren für Patienten, die mit einer Chemotherapie nicht vorbehandelt waren, sogar günstiger.

Dennoch haben wir eigentlich ein Studiendilemma, da wir nämlich keine formale Studie haben. Und das ist das große Dilemma, mit dem wir sicherlich kämpfen, um jetzt zu einer ganz glasklaren Aussage zu kommen. Insofern hat es sich die FDA leicht gemacht, indem sie von vornherein eine Zulassung für die First- und Second-Line-Situation ausgesprochen hat. Das

ist nicht die europäische Zulassung gewesen. Deswegen sitzen wir hier ein zweites Mal und haben dieses Dilemma quasi jetzt zu heilen.

Es gibt ja eine Zulassungsstudie – darauf hatte Herr Wörmann eben schon hingewiesen – vom BMS zu Ipilimumab im Vergleich zum DTIC, allerdings in Kombination mit dem DTIC. In dieser Situation zeigt sich eindeutig, dass Ipilimumab in der Erstlinientherapie ebenfalls einen Vorteil zeigt. Also, ich denke, das ist unbestritten. Das Problem ist, dass es eigentlich keiner gerne zusammen mit dem DTIC geben möchte, weil die Toxizität nachgewiesen höher ist und wir eigentlich glauben, dass es auch nicht notwendig ist, das zusammen mit dem DTIC zu geben, obwohl die Datenlage dazu wieder brüchig ist. Insofern stehen wir vor klaren Indizien eines Zusatznutzens, ohne den wirklich knallhart in den entsprechenden Studien so, wie wir ihn zum Glück bei den BRAF-Inhibitoren vorliegen hatten, zu belegen, da die Datenevidenz hier deutlich indirekter ist.

Nichtsdestotrotz ist es aus klinischer Sicht – um das noch einmal ganz klar zu betonen – nicht wünschenswert, einen Patienten mit einem Zyklus Chemotherapie welcher Art auch immer anzubehandeln, um ihn dann indikationsgerecht mit einer Ipilimumab-Therapie zu behandeln, mit einem Zeitverlust, mit einem Toxizitätsnachteil und einer Therapieverzögerung für den Patienten gegenüber dem Fall, dass dies nicht gemacht wird. Es ist, denke ich, ein medizinisches Dilemma, ein ethisches Dilemma, wenn wir gezwungen sind, eine Chemotherapie einzusetzen, von der wir wissen, dass sie keinen Nutzen für den Patienten bringt, nur weil wir sonst das Medikament an sich nicht einsetzen könnten. Insofern ein starkes Plädoyer aus Sicht der Fachgesellschaft, Ipilimumab trotz der schwierigen Studienlage den Patienten auch in einer Erstlinientherapie zugänglich zu machen als eine zusätzliche Therapieoption zu den Optionen, die wir im Moment bereits zur Verfügung haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schadendorf. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube, das Dilemma ist hier ausreichend und gut dargestellt worden. Nach Ansicht der AkdÄ ist es aber nun einfach Fakt, dass die Art und Weise, wie ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, nicht den methodischen Ansprüchen genügt. Es ist auch ein nichtadjustierter indirekter Vergleich. Das wurde, glaube ich, eben gerade etwas missverständlich dargestellt. Nach all dem, was auch die Methodiker aus unseren Reihen sagen, ist es einfach nicht ausreichend, einen Nutzenbeleg mit so einem nichtadjustierten indirekten Vergleich zu führen.

Es gibt sicherlich noch viele Detailfragen, wo auch dieser nichtadjustierte indirekte Vergleich noch zu diskutieren wäre, aber ich denke, das ist erst einmal die Ausgangssituation. Man hätte auch durchaus einen Vergleich mit DTIC durchführen können. Es laufen auch noch Vergleiche mit der gleichen Indikation in Studien. Im Übrigen läuft auch mit einem Präparat von BMS ein Vergleich mit DTIC.

Ich weiß nicht, ob es geht, das alles nicht ethisch zu betrachten; damit habe ich so ein bisschen meine Probleme. Immerhin ist es vom G-BA auch als zweckmäßige Vergleichstherapie so aufgeführt worden. Ich glaube, das sollte man eher entsprechenden Ethikkommissionen überlassen, ob das ethisch so geht. Ich kann gut verstehen, dass man dieses Mittel relativ frühzeitig einsetzen möchte. Andererseits muss man auch aus unserer Sicht die Forderung stellen, dass dann wirklich der Nutzen ausreichend sicher sein muss und ausreichende Ergebnisse hier nachgewiesen sein müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wille. – Herr Neugebauer noch einmal.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte das Wort gerne an Herrn Schwenke geben, weil wir zu dem nichtadjustierten Vergleich, den Herr Wille gerade noch einmal angesprochen hat, noch einmal kurz Stellung nehmen möchten. Wir sind nämlich schon der Meinung, dass wir da den adjustierten Vergleich gezeigt haben. Auch ich sage gleich noch etwas dazu. – Bitte.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. – Wir wissen ja alle, dass die Datenlage relativ schwach ist. Wir haben keine direkte RCT, wir haben auch keinen adjustierten indirekten Vergleich mit einem gemeinsamen Brückenkompator. Deswegen haben wir den Ansatz so gewählt, wie wir ihn gewählt haben. Es ist letztendlich die bestmögliche Aufbereitung der Evidenz, die vorliegt.

Wir sind der Meinung, dass durch das Propensity Score Matching eine Adjustierung erfolgt ist. Letztendlich heißt Adjustierung ja einfach, dass die Populationen aus den zwei Studienarmen so zusammengeführt werden, dass ein Vergleich zwischen diesen Studienarmen möglich ist. Genau das haben wir durch das Propensity Score Modelling versucht. Natürlich ist es so, dass auch diese Methodik Schwachstellen hat. Es ist also sicherlich von der Evidenzlage nicht ganz so hoch aufzuhängen wie ein üblicher adjustierter indirekter Vergleich, aber wir sind der Meinung, dass wir mehr Evidenz geliefert haben, als es ein reiner nichtadjustierter indirekter Vergleich machen würde, der ja vernünftigerweise auch in der Verfahrensordnung als nicht adäquat angesehen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass es sehr wichtig ist, richtig einzuordnen, was das eigentlich für Daten sind, die wir hier vor uns liegen haben. Hier geistern immer wieder Wörter im Raum, im Dossier ist implizit von direktem Vergleich gesprochen worden, jetzt hieß es eben, es ist ein adjustierter historischer Vergleich. Ich glaube, dass es tatsächlich eher in Richtung eines nichtadjustierten indirekten Vergleichs anzusiedeln ist. Klar ist es so, dass durch das Propensity Score Matching ausschließlich für bekannte und gemessene Störgrößen adjustiert wird und die Patienten angeglichen werden. Dennoch kann es natürlich sein – auch gerade in dieser Methodik –, dass, wenn man nicht alle berücksichtigt, die Verzerrung noch größer wird. Von daher ist das auch mit Gefahren verbunden, das anzuwenden. Das dazu.

Ich denke, durch die nachgereichten Daten werden einige Probleme angegangen; das ist richtig. Aber das Hauptproblem, dass wir von einer sehr unsicheren Datenlage ausgehen, ist aus unserer Sicht dadurch nicht gelöst. Und dann ist halt die Frage: Es mag zwar die bestmögliche Evidenz sein, aber ist sie ausreichend? Das ist das, was wir uns am Ende tatsächlich fragen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen oder Ergänzungen? Wer möchte von Ihnen? – Herr Hermann. Dann Frau Müller und Frau Zentner.

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Herr Professor Wörmann hatte gerade die Studienlage angesprochen. Ich würde gerne, wenn das für Sie in Ordnung ist, ein paar Worte dazu verlieren, auf welchen Daten die Entwicklung der Substanz zu jener Zeit, das heißt 2006, erfolgt ist.

Die Phase-III-Studie zu den vorbehandelten Patienten hat 2004 begonnen. Da hatte man die Erkenntnis, dass die Kombination mit einer Vakzine einen Therapieerfolg bei vorbehandelten Patienten bringen kann. 2006 war dann die Phase-III-Studie in der Kombination Dacarbazin plus 10 mg Ipilimumab. Was hat sich in diesen zwei Jahren geändert? Man hat in der Phase-II-Studie gesehen, dass die 10 mg-Dosierung in der Monotherapiegabe eine vermutlich größere Wirksamkeit hat; auf der anderen Seite hatte man dann Daten, dass die Kombination mit Dacarbazin der Monotherapie in 3 mg überlegen ist. Dazu ist auch noch wichtig zu wissen, dass die toxikologischen Untersuchungen nie dazu geführt haben, dass eine maximal tolerierbare Dosis von Ipilimumab evaluiert wurde. Das heißt, das war der Stand, den man damals hatte. In einem Behandlungsgebiet, wo es keine Therapie gibt, wo es 30 Jahre keine Therapie gab, keine erfolgreichen Studien, war natürlich das Ziel, eine möglichst große Wirksamkeit zu erzielen, weil die Hürde, die man überspringen musste, sehr, sehr groß war. Deswegen wurde die Entscheidung, die Kombination zu machen, damals auf Basis des Wissens, dass, wie gesagt, die 10 mg gut toleriert wurden, aber auch eine Tendenz zur besseren Wirksamkeit hatten, getroffen.

Die Zulassungsaufgabe generell der FDA war damals ja auch eine Vergleichsstudie 3 vs. 10 mg, wie Sie vielleicht wissen, die 169er-Studie, die dann endgültig diese Frage hinsichtlich der Dosierung beantworten wird. Dazu können wir noch keine Daten liefern; das wird erst 2016 möglich sein. Nach heutigem Stand ist die 3 mg-Monotherapie-Dosis, wie sich im Behandlungsalltag gezeigt hat, die Dosis mit der größten Evidenz, was Wirksamkeit und Sicherheit betrifft. Ich denke, sowohl in den USA schon seit 2011 als auch hier jetzt seit einem halben Jahr hat sich diese Dosierung in der Erstlinie anhand klinischer Charaktere als Standardtherapie durchaus etabliert bzw. als Therapieoption bei den BRAF-Positiven. Ich denke, es ist wichtig, immer auch den Zeitpunkt im Blick zu haben, zu dem Studienentscheidungen getroffen wurden. Dass es heute nicht mehr optimal ist, ist, glaube ich, keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller und Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu den Daten, die Sie nachgereicht haben. Ob dieser Propensity Score jetzt – wie hatten Sie gesagt? – in Richtung eines nichtadjustierten Vergleiches geht, ob er ein adjustierter oder ein nichtadjustierter Vergleich ist, das ist, denke ich, eine Frage für die Statistiker. Aber ein wichtiger Kritikpunkt, den es ursprünglich gab, war ja, dass es sehr viele Missing Datas auf der Ipilimumab-Seite gab und deshalb eine mögliche Verzerrung vermutet wurde. Das sind ja genau die Daten, die Sie zumindest zu ungefähr zwei Dritteln jetzt wohl nachgereicht haben, nachdem da ein Fehler entdeckt wurde. Dazu habe ich eine Frage. Ich finde es etwas erstaunlich, dass erst aufgefallen ist, dass es da einen Fehler gab – es ging ja um Ipilimumab –, nachdem dies vom IQWiG entsprechend thematisiert wurde. Einfach nur allgemein die Frage: Wie schätzen Sie denn vor diesem Hintergrund die Datenqualität ein?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Die Datenqualität ist hoch. Wir haben die Daten nachgereicht und den Fehler korrigiert; das hatte ich eingangs in meinem Statement gesagt. Dass das passiert ist, tut uns leid. Das hängt auch mit den Daten in den USA und mit einem Biostatistiker dort zusammen; ich will da gar nicht ins Detail gehen. Die Daten waren auf einmal eben so nicht da, und wir haben das noch einmal zu dem Zeitpunkt nachgefragt und haben es nachgereicht. Aber das Ergebnis ist doch das Entscheidende. Wir haben das

nachgereicht. Die Fragen zu einer möglichen Verzerrung und die Anmerkung, die daraus resultiert, konnten insoweit beantwortet werden. Das hat aber nichts am Ergebnis geändert, das nachher herauskam. Fehler sind passiert. Die Qualität ist allgemein hoch, und dafür unterschreiben wir auch, wenn wir das Dossier einreichen. Fehler sind nun einmal passiert. Das ist menschlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner und dann Herr Wille.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gern noch einmal zu der Thematik BRAF-positive Mutation zurückkommen. Sie haben ja angedeutet, dass die Zulassung letztendlich unabhängig vom Mutationsstatus erteilt wurde. Meine Frage ist jetzt: Haben Sie Informationen dazu vorliegen, oder haben Sie Subgruppenanalysen bezüglich der Mutation gemacht? Ist das in der Studie erwogen worden, oder haben Sie dazu gar keine Informationen?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Welche Studien meinen Sie jetzt? Generelles Studienprogramm?

Frau Dr. Zentner: Erst einmal bezüglich der Zulassungsstudie und dann natürlich auch in Ihrem indirekten Vergleich. Also inwieweit haben Sie bezüglich der Mutation eigene Analysen vorgelegt, die wir sozusagen nicht gefunden haben?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): Die Phase-II-Studie – das ist die 004er-Studie – war eine separate bzw. eine Biomarkerstudie, wo prädiktive Marker für den Einsatz von Ipilimumab zu eruieren waren, unter anderem eben auch die BRAF-Mutation, um zu sehen, ob es unterschiedliches Ansprechen, Unterschiedlichkeit in der Wirksamkeit hinsichtlich des Mutationsstatus gibt. Da konnte eindeutig gezeigt werden, dass der BRAF-Status keine Rolle spielt. Daraufhin – das war ja auch im letzten Verfahren Gegenstand – haben wir keine Daten mehr erhoben, um quasi die Wirksamkeit unabhängig vom BRAF-Status zu erheben.

Ich denke, hier ist es wichtig, auch noch einmal auf den wirklich komplett unterschiedlichen Wirkmechanismus einzugehen. Es ist eine indirekte Aktivierung des Immunsystems, und es ist auch von der Biologie her nicht zu erwarten – das hat die EMA unter anderem auch gesagt –, dass eine Mutation in der Tumorzelle da einen Unterschied macht oder eine Rolle spielt. Denn der Ansatzpunkt ist die indirekte Aktivierung des Immunsystems, der bereits bestehenden Immunantwort. Also diese beiden Argumente kann ich da anführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Zentner?

Frau Dr. Zentner: Um das richtig zu verstehen: Sie haben letztendlich nach der Phase II keinerlei weitere Analysen bezüglich des Mutationsstatus gemacht, auch nicht jetzt für das gesamte Verfahren hier?

Herr Dr. Hermann (Bristol-Myers Squibb): In prospektiven Studien war das in den Phase-III-Studien nicht mehr gemacht worden, wo wir jetzt Daten haben. Beim Early-Access-Programm mit der relativ großen Population wurde das noch einmal erhoben, und auch da konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit festgestellt werden. Das waren Early-Access-Daten, also quasi nahe der Behandlungssituation.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille und dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Noch einmal zu den Details dieses nichtadjustierten indirekten Vergleichs. Diesen empfindet die AkdÄ, wie gesagt, als nicht ausreichend. Trotzdem gehe ich noch einmal in die Detaildiskussion. Man muss einfach festhalten, dass mehr als drei Viertel der Daten aus Studien mit retrospektiver Datenerhebung stammen. Es ist eigentlich klar, dass diese Daten ergebnisunsicher sind; das gilt generell für retrospektiv erhobene Daten.

Zum anderen. Wir haben für die Seite DTIC nur die Daten aus einer einzigen randomisierten Studie ausgewertet. Es gibt eine ganze Reihe weiterer randomisierter Studien zu DTIC gegen andere Mittel. Diese hätten Sie genauso gut auswerten können. Also auch bei diesem nichtadjustierten indirekten Vergleich haben Sie eigentlich methodisch Dinge gemacht, die nicht State of the Art sind. Das schwächt die Aussagekraft dieses ohnehin nichtadjustierten indirekten Vergleichs noch mehr. Man muss jetzt einfach dabei bleiben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi und dann die Antwort.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, auch noch auf Grundsätze der Ergebnissicherheit. Sie hatten ja eben im Eingangsstatement gesagt, dass Sie die Daten für adäquat halten, um einen Zusatznutzen abzuleiten. In der Stellungnahme schreiben Sie sogar, dass aus Ihrer Sicht die Anforderungen an einen dramatischen Effekt gegeben sind. Ich möchte gerne nachfragen, inwiefern Sie das so sehen. Es sind ja Kriterien genannt, eines davon ist zum Beispiel, dass das relative Risiko 10 überschreiten sollte. Da möchte ich gerne nachfragen, inwiefern Sie das so einschätzen, dass das ein dramatischer Effekt ist.

Zum Zweiten möchte auch ich auf die Qualität der Daten eingehen. Herr Wille sagte ja eben, dass ein Großteil der Daten aus retrospektiven Kohortenstudien kommt. Wenn man sich die Sensitivitätsanalysen ansieht, die Sie nachgereicht haben, sieht man in dieser einen, in der quasi nur die RCT-Daten verglichen wurden, dass der Effekt schon deutlich kleiner wird, und auch wenn es die obere Grenze ist, was das Konfidenzintervall angeht, sieht man, dass das relativ nah an 1 geht. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Dr. Schwenke (Bristol-Myers-Squibb): Vielleicht darf ich erst auf die Fragen von Herrn Wille antworten. Es ist auf der einen Seite in der Tat so, dass der größte Teil der Daten aus retrospektiven Studien kommt. Auf der anderen Seite haben wir da ja auch differenziert, nämlich bei der Wirksamkeit, wo es um das Gesamtüberleben geht. So können auch aus retrospektiven Studien sehr wohl qualitativ hochwertige Daten entstehen. Wir haben diese Daten für die Analysezeit bis zum Versterben mit einbezogen, und bei den Nebenwirkungen, wo wir selbstverständlich nicht die Datenqualität erwarten können wie in randomisierten klinischen Studien, haben wir diese Daten aus den retrospektiven Studien nicht einbezogen. Dadurch, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden, werden viele Nebenwirkungen zwangsläufig nicht berichtet, weil der Patient einfach vergessen hat, was er hatte. Das heißt, retrospektiv Safety-Daten oder Sicherheitsdaten zu erheben, macht nur Sinn, um sich einmal anzuschauen, wie das Safety-Profil aussieht, eben retrospektiv, aber nicht im Vergleich zu einer RCT, so wie wir es mit Dacarbazin haben. Deswegen haben wir uns da auf die Phase II, III beschränkt. So viel dazu.

Dann gab es ja noch die Frage, warum wir nur den DTIC-Arm aus der Studie 024 verwendet haben und nicht die Daten aus anderen Studien mit einem DTIC-Arm. Das hat einen ganz einfachen Grund: Wir wollten eine Adjustierung erreichen, und eine Adjustierung erreicht man eben dadurch, dass man Daten, die man vorliegen hat, und dann die Populationen zum Beispiel mit diesem Propensity Score Matching aneinander angleichen kann. Das geht nicht,

wenn man nur Daten aus publizierten Studien hat. Soll heißen, wenn man nur die aggregierten Hazard Ratios hat, kann man diese Adjustierung oder dieses Matching nicht betreiben.

Zusätzlich – das ist ja auch in der Stellungnahme so dargestellt – haben wir die Sensitivitätsanalyse auf Basis des sogenannten Korn-Modells dargestellt. In dem Korn-Modell haben der Autor Korn und seine Kollegen insgesamt 42 Studien – ich weiß es nicht mehr ganz genau – von 1975 bis 2005 zusammengetragen. Man hat da die unbehandelten Patienten genommen und geschaut, ob sie eine Zielrichtung für unbehandelte Patienten und deren Gesamtüberleben oder Überlebenszeit darstellen. Anhand dieses Richtwertes hat Korn dann nachgewiesen, dass auf der einen Seite der DTIC-Arm aus der 024-Studie genau in diesem Rahmen lag, wo der sogenannte Benchmark lag, das heißt, wo diese Richtlinie für Patienten lag, die unbehandelt sind. Auf der anderen Seite wurde da auch der Vergleich zu den Phase-II-, -III-Studien und auch zu weiteren Daten, die bei BMS vorliegen, gemacht. Das heißt, auch da haben wir versucht, zu beleuchten, inwieweit die Daten für Ipilimumab-Patienten, wenn man denn alle DTIC-Studien einbeziehen würde und sich so eine Richtlinie für das Gesamtüberleben in dieser Indikation von nicht behandelten Patienten anschaut, dann dagegen aussehen.

Das Ganze wurde eben multivariat durchgeführt, das heißt, auch da wurde die Adjustierung für die Populationen gemacht, natürlich eingeschränkt, weil die meisten Studien publiziert sind und man die individuellen Daten nicht hat. Das heißt, es ist ein weiterer Baustein, um zu zeigen, dass die Evidenz da ist, dass Ipilimumab einen Zusatznutzen hat. Wir haben damit versucht, die Ergebnisse noch ein bisschen zu erhöhen, aber wir haben es hauptsächlich gemacht, um zu zeigen: Auch wenn man das mit einer völlig anderen Methodik angeht, kommt man im Prinzip zum gleichen Ergebnis, nämlich dass der Zusatznutzen vorhanden ist. Nur die Unsicherheit ist natürlich dadurch gegeben, dass die Ergebnissicherheit durch die gesamte Evidenzlage eingeschränkt ist.

Dann gab es noch die Frage zu dem Vergleich zwischen den retrospektiven Studien und dem Gesamtüberleben in diesen zwei Studien und dem Gesamtüberleben in Phase-II-, -III-Studien. Herr Vervölgyi hat ja auch gesagt, dass das obere Konfidenzlimit, wenn man sich nur die Phase-II-, -III-Studien anschaut, relativ nah an 1 kommt. Das ist zu einem guten Teil – nicht nur, aber zu einem guten Teil – auch des kleinen Stichprobenumfangs wegen, weil wir da nur noch 78 Patienten haben, die in diese Analyse eingehen können. Das ist einer der wichtigen Gründe, warum wir sämtliche Evidenz zusammengenommen haben, unter anderem die aus den retrospektiven Studien. Wir sind der Meinung, dass am Ende des Tages so etwas wie das Gesamtüberleben so vernünftig erhoben werden kann, egal ob prospektiv, retrospektiv, dass man eine Evidenz hat, um Aussagen über die Wirksamkeit machen zu können.

Die letzte Frage, die Ihnen offensichtlich noch auf den Nägeln brennt, war zum dramatischen Effekt. Ja, das IQWiG schlägt Kriterien für den dramatischen Effekt vor. Auch wir schlagen Kriterien vor, und wir gehen nicht davon aus, dass ein dramatischer Effekt erst vorliegt, wenn das relative Risiko bei 10 ist; denn das ist ein so überirdisch gigantischer Effekt, den man quasi nicht erreichen kann. Davon abgesehen ist es so, dass aus unserer Sicht ein dramatischer Effekt schon zumindest bei einer Halbierung des Risikos gegeben ist. Diese Halbierung schaffen wir mit dem Hazard Ratio in diesem Fall. Auch in den ganzen Sensitivitätsanalysen, die wir dargestellt haben, sogar unter Einbeziehung der Patienten mit Hirnmetastasen, die ja per se schon eine schlechtere Prognose haben, sehen wir ein relativ kleines Hazard

Ratio und kaum einen Abstand zu dem Hazard Ratio aus der Gesamtanalyse. Daher sind wir sehr zuversichtlich, dass dieser Effekt, den wir da sehen, in unserem Vergleich wirklich vorhanden ist. Wir gehen nicht davon aus, dass sich da eine Verzerrung eingeschlichen hat, die das Ganze eigentlich umdrehen müsste.

Wir haben versucht, sämtliche bekannten prognostischen Faktoren miteinzubeziehen. Das IQWiG hatte ja noch einige Faktoren mit aufgegriffen, die prinzipiell auch eine Relevanz darstellen, wie zum Beispiel der Punkt Zeit seit der initialen Diagnose vom Melanom. Das haben wir auch untersucht. Wir haben da festgestellt, dass das in unserer Analyse keinen Effekt hat, sodass wir diesen aus der Gesamtanalyse wieder herausnehmen konnten. Am Ende des Tages war dann auch noch die Frage nach den Hirnmetastasen. Diese hatte ich ja gerade schon beantwortet. Letztendlich haben wir versucht, alle Punkte, die das IQWiG aufgegriffen hat und bei denen Verzerrungspotenzial besteht, so zu analysieren, dass man am Ende eine vernünftige Aussage treffen kann und natürlich auch, damit Sie eine vernünftige Aussage treffen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich bin einigermaßen verzweifelt und knüpfe an das an, was Herr Wörmann eben gesagt hat, weil das, glaube ich, die Dinge sehr schön auf den Punkt gebracht hat. Die Zulassung ist hier ohne eine ausdrückliche auf diesen Bereich bezogene Zulassungsstudie erteilt worden und folgt dem Prinzip Hoffnung: Wird schon wirken, hoffen wir mal, wird schon gut sein. Wir sind jetzt hier in einer Nutzenbewertung und sagen nicht mehr nur: „Wird schon wirken, wir folgen dem Prinzip Hoffnung“, sondern versuchen auch mit Mullbinden und Krankenfahrstühlen und einzelnen Evidenzbrocken, die wir haben, das, was die Zulassungsbehörde getan hat, auf die Spitze zu treiben und einen Zusatznutzen zu konstruieren, zu kreieren, ihn uns zusammenzureifen, indem selektiv oder nicht selektiv, belastbar oder nicht belastbar verschiedene Gesichtspunkte zusammengetragen werden. Da wird es dann spätestens für mich abenteuerlich, weil es zeigt, wie schwer es ist, auf der Basis von Bauchgefühlen zu irgendwelchen Entscheidungen zu kommen.

Faktum ist, dass das, was wir hier auf dem Tisch haben, möglicherweise die bestverfügbare Evidenz ist, möglicherweise. Die Frage ist aber: Bietet diese derzeit bestverfügbare Evidenz – es ist ja alles noch im Fluss – eine ausreichende Basis, um ein Urteil dergestalt abzuleiten, dass man sagt, dass es gegenüber Therapiealternativen oder anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien einen Vorteil hat?

Mir leuchtet das, was von Herrn Professor Wörmann und von Herrn Professor Schadendorf gesagt worden ist, durchaus ein, dass es natürlich im Ergebnis relativ absurd wäre, wenn man sagen würde: Nur um hier eine mit beträchtlichem Zusatznutzen versehene Anwendung dieses Wirkstoffes ins Werk setzen zu können, würgt man zuerst das Immunsystem des Patienten durch für ihn schädliche Chemotherapie runter, dann ist man auf der sicheren Seite, und dann: Herzlichen Glückwunsch! In den anderen Fällen guckt man eben in die Röhre.

Die Frage lautet für mich – und entscheidend ist, ob sie evidenzbasiert beantwortet werden kann –: Nützt es denn auch tatsächlich, in der Erstlinientherapie eine Anwendung zuzulassen bzw. – zugelassen ist sie ja – mit Zusatznutzen zu honorieren? Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt. Wir können uns jetzt hier noch 4 Stunden und 88 Minuten darüber unterhalten, ob das eine Pünktchen, das andere Pünktchen dann helfen kann oder nicht helfen kann. Die Frage ist für mich: Wann kann ich und durch was kann ich belastbare Evidenz generieren? Wie lange dauert das? Was muss noch getan werden, damit man nachher eben

nicht nur nach Bauchgefühl, nach Gutmenschentum irgendwie entscheidet? Vielmehr muss man eine Zeitspanne haben, binnen derer man sagt: Da muss dann irgendetwas an Daten, Fakten auf dem Tisch liegen. Das ist, glaube ich, das Dilemma, das durch wechselseitigen Austausch der Frage, ob das jetzt in der Nähe einer randomisierten Studie liegt oder im indirekten Vergleich oder zwei Millimeter weiter, nicht aufgelöst werden kann. Klar ist: Evidenzgesichtspunkten folgend, der reinen Evidenzlehre folgend liegt, aus meiner Sicht jedenfalls, nichts auf dem Tisch dieses Hauses, was ein belastbares Ergebnis zulassen würde. – Ich habe Herrn Professor Schadendorf und Herrn Professor Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Vielen herzlichen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, Sie haben das Dilemma gerade sehr schön zusammengefasst, was ich grundsätzlich auch noch einmal tun wollte. Wir diskutieren aus medizinischer Sicht hier ja sehr häufig über Patientennutzen und darüber, was wir unseren Patienten in irgendeiner Form anbieten wollen. Die retrospektiven Daten, die wir hier zur Verfügung haben, sind – ich hatte das vorhin in meinem Eingangsstatement schon klargemacht – in ihrer Belastbarkeit schwach; ich glaube, da besteht Einigkeit. Auf der anderen Seite haben wir einen erheblichen Zusatznutzen, der vor zwei Jahren konstatiert wurde mit einer Substanz – –

(Zuruf: Beträchtlich!)

– sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Beträchtlich ist darunter. Aber es ist schon gut, Herr Neugebauer war zufrieden.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Aber die Situation ist trotzdem die, dass wir einen Zusatznutzen haben, der ohne Zweifel konstatiert wurde, basierend auf den entsprechenden Studien. Wir haben jetzt das Dilemma, dass wir zwar eine Zulassungsstudie haben mit Kombination mit DTIC, die aber eigentlich nicht für diese Zulassungsprozesse herangezogen wurde. Wir haben jetzt eigentlich nur die Möglichkeit, entweder die brüchige Evidenz, die vorhanden ist, zu nehmen und den Weg zu gehen, ohne einen Zusatznutzen tatsächlich quantifizieren zu können, oder zu überlegen – und damit haben Sie eben in der Argumentation begonnen –, was wir zusätzlich tun können. Im Rahmen der reinen Lehre wäre das einzige, wie ich meine, eine Studie zu fordern mit Vergleich zu DTIC, quasi ohne Kombination mit DTIC, also das heißt Ipilimumab vs. DTIC. Eine solche Studie ist in der heutigen Situation nicht mehr durchführbar und wird auch nicht mehr durchgeführt. Es laufen keine Studien; das ist im Gegensatz zu dem, was Herr Wille gesagt hat. Es gibt neue Medikamente, die bereits in der Entwicklung sind, PD-1-Antikörper, die tatsächlich bei einer Subgruppe von Patienten gegen DTIC geprüft werden. Die Ergebnisse dazu werden sicherlich vorliegen, bevor es Ergebnisse einer Studie geben würde, die man möglicherweise neu als Vergleichsstudie DTIC vs. Ipilimumab konzipieren müsste.

Die Frage, die den klinischen Kollegen, wenn er einem Patienten gegenüber sitzt, eigentlich wesentlich mehr umtreibt, ist: Setze ich bei einem Patienten, der zum Beispiel BRAF-mutiert ist, erst einen BRAF-Inhibitor wie Dabrafenib oder Vemurafenib ein und dann Ipilimumab, oder ist es möglicherweise wesentlich sinnvoller, das umgekehrt zu machen. Es gibt eine ganze Reihe von retrospektiven Untersuchungen, die die First-Line-Therapie von Ipilimumab als erste Therapie sinnvoller erscheinen lassen, unabhängig von einer Chemotherapie. Wir hatten für Mode of Action bereits besprochen, dass es möglicherweise mechanistisch auch nicht sinnvoll ist, wenn man durch eine Chemotherapie das Immunsystem erst einmal schä-

digt, bevor man dann eine Immuntherapie gibt. Aus der gesamten restlichen Onkologie hat sich eben auch gezeigt, dass eine Immuntherapie vor einer Chemotherapie eher günstiger ist als umgekehrt, sodass wir uns hier vor dem Hintergrund des Patientennutzens und aufgrund der retrospektiven Daten, die zur Verfügung stehen, sehr wünschen würden, Ipilimumab tatsächlich in der Erstlinientherapie zur Verfügung zu haben – trotz der schwachen Studienlage, die wir haben. Diese Schwächen bei der Studienlage werden wir auch niemals beheben können, weil die Medikamentenentwicklung, die kommt, den Ansatz in den nächsten zwei, drei Jahren bereits quasi als obsolet überlebt haben wird. Wir werden also weitere Verfahren haben mit neuen Medikamenten, mit neuen Kombinationsansätzen, die eine Therapie im Vergleich zu DTIC eigentlich schon jetzt nicht mehr zulassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und dann Herr Vöcking.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich darf noch kurz etwas zu den Nebenwirkungen sagen. Als wir beim letzten Mal 2011 intensiv über die Nebenwirkungen von Ipilimumab geredet haben – da war, glaube ich, auch Herr Ludwig sehr engagiert –, waren wir sehr unter dem Eindruck von schweren Autoimmunphänomenen. Das Spektrum hat sich verbessert. Das liegt, glaube ich, an zwei Gründen.

Der eine Grund ist: Wir setzen nicht mehr 10 mg ein, sondern 3 mg; das macht einen deutlichen Unterschied.

Der Hauptgrund ist – davon sind wir an der Charité überzeugt –, dass wir die Nebenwirkungen kennen. Wir waren damals so beeindruckt und haben mit den Nebenwirkungen argumentiert. Wir hatten einen Patienten mit einer schweren Hirnanhangdrüsenentzündung gehabt. Das ist eine sich über Monate entwickelnde Nebenwirkung. Das gibt es heute nicht mehr, weil die Leute besser überwacht werden.

Also, wenn wir die Chance haben, Langzeitbeobachtungen zu sehen, dann sehen wir, dass sich das Nebenwirkungsspektrum beim Einsatz von Ipilimumab verbessert hat, anders als bei manchen TKIs, bei denen wir Langzeitnebenwirkungen sehen. Das sieht hier nicht so aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): In diese Richtung geht auch meine Frage an Herrn Dr. Wille und Herrn Professor Wörmann. Herr Neugebauer hat das Thema Toxizität angesprochen mit dem Hinweis, bei dem Erstverfahren habe das nicht dazu geführt, dass dann der Zusatznutzen herabgestuft wurde. Jetzt meine Frage an die Medizin – ich bin als Jurist medizinischer Laie –: Ist das Thema Toxizität hier anders zu betrachten, weil es eine First-Line-Behandlung ist, oder kann man sagen, das ist im Grunde wie bei anderen Verfahren? Ist da aus medizinischer Sicht ein gradueller Unterschied, oder gibt es keinen Unterschied?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich glaube, ich kann dazu eher weniger sagen. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass es zu den schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen – ob sie nun dosisabhängig sind; wahrscheinlich ist es so, dass sie unter der niedrigeren Dosis weniger auftreten – doch eine relativ umfangreiche Erhebung gibt – immerhin ist sie Ende 2013 mit Daten von davor veröffentlicht worden –, wo das nicht ganz selten war, wo die Rate von schwer-

wiegenden immunologischen Ereignissen so ungefähr bei 10 Prozent lag; dabei gab es auch tödliche Verläufe. Das mag besser sein. Das gebe ich durchaus zu.

Noch einmal grundsätzlich: Man muss sich letztendlich darüber klar sein, dass das Mittel zugelassen ist und eingesetzt werden kann. Es geht ja nicht darum, dass es dann vom Markt ist. Das ist zwar eine banale Ergänzung, aber das muss man einfach einmal festhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte die Frage von Herrn Vöcking beantworten. Die Nebenwirkungen sind nicht mehr geworden. Aber es ist eben schwierig, weil es zeitgleich diesen Wechsel von 10 auf 3 mg gegeben hat. Das heißt, es ist auch niedriger dosiert worden. Obwohl es diese vergleichende Studie nicht gab, gab es schon den deutlichen klinischen Eindruck, den die EMA dann aufgenommen hat, dass die 10 mg deutlich toxischer waren. Aber da wir das nicht haben, können wir das insofern nicht sagen. Das ist – so kommunizieren wir unter Kollegen – ein Management-Problem. Wir wissen, welche Nebenwirkungen auftreten. Das sind Nebenwirkungen bei der Schilddrüse, der Anhangdrüse, der Leber, beim Darm, also Durchfall. Es kam zu schweren Durchfällen, und zwar über Wochen, sodass die Patienten dann schwerstkrank ins Krankenhaus kamen. Das kennen wir nicht mehr. Aber das liegt nicht am Medikament, sondern daran, weil sie es vorher abgesetzt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es weitere Fragen? Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Habe ich es jetzt richtig verstanden, dass Sie Dacarbazin bei nicht BRAF-positiven Patienten nicht mehr einsetzen würden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir setzen es so gut wie überhaupt nicht mehr ein. Für mich ist das ein ausgesprochen unbeliebtes Medikament. Nun bin ich mit DTIC groß geworden. Das ist wirklich kein freundliches Medikament. Es macht Übelkeit, es macht deutliche Immunsuppression. Das ist ungeliebt. Das möchte man nicht. Wir haben gerade im Vorfeld schon diskutiert: Es gibt andere Präparate – das kann ich den Kassen so nicht sagen, dass das so ist –, die off-label relativ ausführlich eingesetzt werden. Das sind Platinpräparate, die erfreulicherweise von den Kassen immer durchgewinkt werden; ich hoffe, dass das auch nach meinem Statement noch der Fall ist.

(Heiterkeit)

Die sind wirksamer. DTIC ist ausgesprochen unbeliebt, und das setzen wir nicht mehr ein. Ich würde auch keinem den Rat geben, das zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille, Herr Wörmann hatte gerade umschrieben, dass wir es da mit einem Präparat zu tun haben, das man in Fachkreisen untechnisch als rattengiftähnlich beschreiben könnte.

Herr Wille (AkdÄ): Ich will das auch gar nicht so loben. Das ist sicherlich ein Medikament, das man nicht gerne einsetzt. Ein kurzer Kommentar: Überlegenheit gegenüber Paclitaxel,

also einem Taxan, ist gerade nicht nachgewiesen worden. Es gibt durchaus auch in Studien unter dem DTIC Verläufe, wo es bis zu einige Jahre Überleben gibt. Nur das noch einmal zu diesem dramatischen Effekt, der ja beansprucht wird. Ein dramatischer Effekt ist, glaube ich, in der internationalen Literatur tatsächlich anders definiert. Das IQWiG ist mit dem Faktor von 10 vielleicht an der oberen Grenze, aber es fängt frühestens ab einem Faktor 5 mit relativen Risiken oder Hazard Ratios an. Da ist es von BMS schon eine sehr freundliche Definition, einen Faktor 2 mit relativem Risiko von Überleben als dramatisch zu bezeichnen. Ich glaube, das mit dieser Datenlage – wir haben das ausführlich diskutiert; man könnte das sicherlich noch weitermachen – ist schon sehr forsch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Da der klinische Aspekt noch einmal angesprochen wurde: Ich denke, DTIC ist ein Medikament, das als Wirkung – wir hatten darüber gesprochen; es liegen auch Metaanalysen vor – niemals eine Überlebenszeitverlängerung gezeigt hat. Das, was wirklich dramatisch ist, ist die Situation für die Patienten. Wir sollten uns einmal in Erinnerung rufen, dass das mittlere Überleben eines Patienten mit einem metastasierten Melanom – diese sind wahrscheinlich etwa im Alter von um die 50, Anfang 50, also so alt wie die meisten, die hier sitzen – acht Monate ist. Das heißt, man kann dann argumentieren, dass ein Überleben von zwei, drei oder fünf Jahren für die 20 oder 25 Prozent der Patienten dramatisch ist. Es ist leider immer noch zu klein – gar keine Frage. Und wir wissen leider auch nicht vorher, welche Patienten das sind. Das ist ein großes Dilemma – wir würden uns sowohl von pharmazeutischer Seite wünschen, dass das noch stärker bearbeitet wird, und wir würden das auch von akademischer Seite gerne stärker bearbeiten und bearbeiten es auch –, dass wir im Moment keine Ergebnisse haben, die uns helfen. Aber wir machen – das haben die Diskussionen der letzten Monate rund um das Melanom gezeigt – Fortschritte, und es kommt zur Überlebenszeitverlängerung. Ich hoffe, dass es in fünf, sechs Jahren so wie auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen sein wird, dass durch fünf Monate mehr hier, durch sechs Monate mehr dort eine Gruppe von Patienten, die wir dann vielleicht auch besser definieren können, tatsächlich ein Langzeitüberleben von fünf Jahren haben wird.

Zum längeren Überleben von Patienten mit DTIC, so wie Sie das eben versucht haben darzustellen, Herr Wille: Ich kann mich an keinen einzigen Patienten in 25 Jahren erinnern, der tatsächlich fünf Jahre mit DTIC überlebt hätte. Daran kann ich mich nicht erinnern; das tut mir leid.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Wille (AkdÄ): Ich verweise da einfach auf entsprechende randomisierte Studien, wo es tatsächlich diese Verläufe gab. Das ist einfach so. Das gab es zum Beispiel im Vergleich zu Temozolomid oder auch zu Paclitaxel Kaplan-Meier-Kurven für einzelne Patienten – für wie viele, das kann ich jetzt nicht sagen –, wo es so war. Aber ich will das gar nicht hochspielen.

Zum anderen zum Punkt „dramatischer Effekt“: Es ist natürlich für jeden einzelnen Patienten ein dramatischer Effekt, wenn er überlebt. Aber wir müssen eher Entscheidungen über Kollektive treffen. Ich glaube, da kann man diesen Effekt nicht als dramatisch bezeichnen. Ich will überhaupt nicht abstreiten, dass es für jeden Patienten, der mit einem neuen Mittel länger überlebt, dramatisch ist. Da möchte ich auch nicht missverstanden werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen zu anderen Komplexen wie Kosten oder Patientenzahlen? Ist alles klar? – Dann möchte ich an der Stelle einen Cut machen und gebe Ihnen die Gelegenheit, hier die Dinge aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Hecken, vielen Dank dafür. – Ich denke, dem, was hier diskutiert worden ist, ist wenig hinzuzufügen. Es wird, wie vorhin schon dargestellt, definitiv keine Studie gegen Dacarbazin geben. Das hat auch andere Gründe, zum Beispiel weil man dafür niemanden rekrutieren könnte. Die Situation ist, wie ich in meinem Eingangsstatement dargelegt habe, wie sie ist. Die Datenlage ist so, wie sie ist. Wir haben versucht, möglichst Ergebnissicherheit darzustellen mit der Methode, die wir haben. Wir wissen, dass sie aus Ihrer Sicht vielleicht nicht ausreichend ist; wir haben keine RCT, die wir zeigen können. Dennoch denken wir, dass es eine Möglichkeit ist, auf dieser Basis, so wie wir es hier dargestellt haben, eine bestmögliche Evidenz herbeizuführen oder zu zeigen. Ich bitte Sie, das bei Ihrer Entscheidung zu berücksichtigen und es auch hinsichtlich der Versorgungssicherheit, aus der Versorgung heraus so zu betrachten, wie es – wir haben es gerade gehört – auch angewendet wird. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Wir sind heute hergekommen, wohlwissend, dass die Datenlage so ist, wie sie ist, um es offen mit Ihnen zu diskutieren. Ich bedanke mich für die Fragen und auch für die Diskussion, die wir hier offen geführt haben, und hoffe, dass Sie das letztendlich auch hinsichtlich der Versorgung der Patienten würdigen. Andernfalls wäre die Konsequenz, dass es zwar zugelassen ist – Herr Wille, so wie Sie das eben dargestellt haben, ist es richtig –, aber jemand formell zumindest mit Dacarbazin vorbehandelt werden müsste, um anschließend Ipilimumab zu bekommen. Ich glaube, das ist nicht im Sinne der Patienten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Neugebauer. – Herzlichen Dank an alle, die als Stellungnehmer heute hier an der Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, insbesondere hinsichtlich der Versorgung der Patienten, zu wägen und dann in ein Ergebnis zu gießen haben.

Danke, dass Sie da waren, und – wir sehen uns ja öfter – bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13.09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
nach § 35a SGB V**

Vorgang: B-047 – Ipilimumab

Stand: Juni 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt:

Indikation für die Recherche	6
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	6
Systematische Recherche	6
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	7
Leitlinien	9
Ergänzende Dokumente	14
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Literatur	17

Indikation für die Recherche

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Übersichtstabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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 letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.03.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 327 Treffer, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 46 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 15 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum (2008-2013) identifiziert werden.

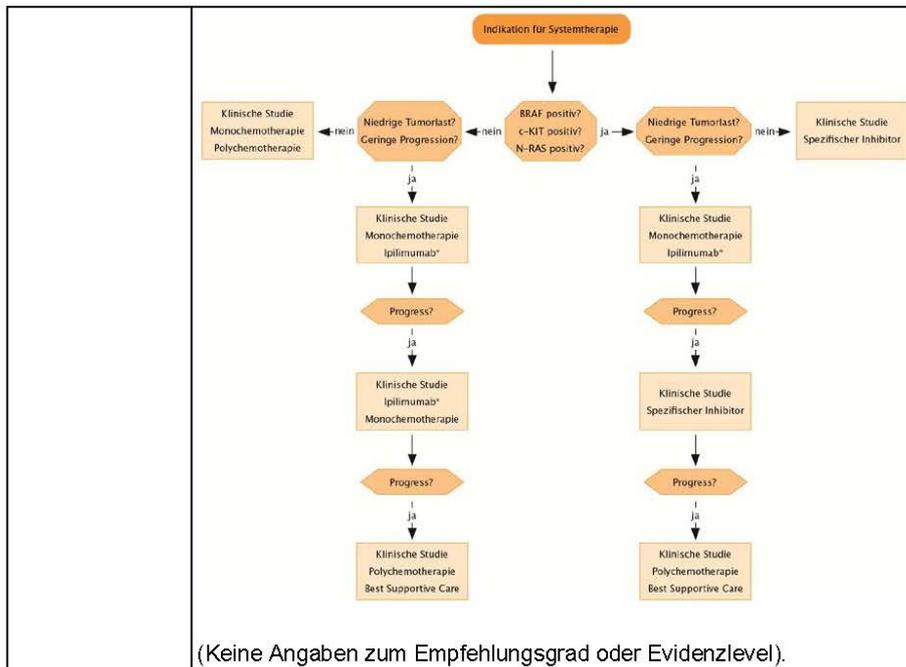
Systematische Reviews

<p>Fisher, 2010 [6]</p> <p>Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>Fragestellung: What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p> <p>Methodik: Syst. Literaturrecherche (Suchzeitraum 1966 bis 2010) 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria. A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed.</p> <p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is consensus that it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma. Chemotherapy for metastatic melanoma has been associated with serious adverse effects. However, these tend to be manageable, and it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma, although there are no good-quality studies to support this view, and only a small proportion of people may benefit. • Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy. • Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival. • Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy. • Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) is unlikely to increase survival when added to chemotherapy, and is associated with influenza-like symptoms and myelosuppression.
<p>Garbe, 2011 [7]</p> <p>Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects</p>	<p>Fragestellung: A systematic literature review of treatments for advanced, metastatic disease was conducted to present the success of current treatments and the promise of those still in clinical development that may yield incremental improvements in the treatment of advanced, metastatic melanoma. This systematic literature review was performed to update a previous review.</p> <p>Methodik: The Medline database was searched for articles published between 2002 and 2010.</p>

	<p>Keine Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien. Keine Angabe zur Anzahl der gefundenen Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy is an accepted palliative therapy for stage IV metastatic disease and dacarbazine is the most widely used single chemotherapeutic agent for the treatment of metastatic melanoma. • Temozolomide, an oral prodrug that yields the same active intermediate (3-methyl-[triazene-1-yl]imidazole-4- carboxamide) as dacarbazine, has been demonstrated to be as effective as dacarbazine in phase III studies and is an oral, although more expensive, alternative to dacarbazine.
<p>Hamm, 2008 [11]</p> <p>Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: A systematic review</p>	<p>Fragestellung: Biochemotherapie vs Chemotherapie bei Patienten mit metastasierten Melanom.</p> <p>Recherche: A systematic review of the literature was conducted to locate randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, and evidence-based practice guidelines published up to April 2007. Vergleiche/Komparatoren: Biochemotherapy vs. Chemotherapy. („Biochemotherapy“ is defined as a therapeutic regimen that includes, at a minimum, chemotherapy (either single agent or combination) and IL-2.)</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nine eligible randomized controlled trials were identified, including six comparing chemotherapy alone to biochemotherapy (chemotherapy combined with interleukin-2 and interferon). • Response rates were significantly higher with biochemotherapy in only two trials, although when data were pooled, biochemotherapy was superior to chemotherapy on response (relative risk, 1.52; 95% confidence interval, 1.24–1.87; $p < 0.0001$) but did not delay time to progression (Hazard ratio, 0.80; 95% confidence interval, 0.63–1.01; $p = 0.06$). • Biochemotherapy was not associated with a statistically significant survival benefit in any of the individual trials or in a pooled analysis (Hazard ratio, 0.95; 95% confidence interval, 0.78–1.17; $p = 0.64$). • Biochemotherapy is a toxic therapy, and patients are likely to experience serious hematologic, gastrointestinal, cutaneous, and constitutional toxicities, although when conducted in the correct setting, grade 3 and 4 effects appear to be manageable, and treatment-related death can be minimized. <p>Anmerkungen der Autoren: Biochemotherapy, defined as chemotherapy containing regimen plus an IL-2 containing immune therapy demonstrated a statistical benefit in response rate, but did not show an improvement in progression free or overall survival. Therefore based on the limited benefit of this toxic therapy, biochemotherapy cannot be recommended for the treatment of metastatic melanoma. Studies evaluating the role of this approach in the neoadjuvant and adjuvant settings are ongoing.</p>

Leitlinien

<p>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party, 2008 [1]</p> <p>Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.</p>	<p>Keine Angaben zum Suchzeitraum oder zu einer systematischen Literaturrecherche</p> <p>Treatment of disseminated melanoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The outcome for patients with stage IV melanomas is poor. The median survival is only six to nine months, with an estimated five-year survival of 5–10% depending on the prognostic factors, the site of metastasis, the number of metastatic sites, and elevated serum LDH levels. • The standard chemotherapy has been single agent dacarbazine (DTIC) that has response rates reported at 5–20%, but only 5% are complete responses and of short duration. • Combination chemotherapy does not improve survival over single agents and may not improve palliation of more toxic than single agents. 												
<p>Malignes Melanom</p> <p>S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [3]</p>	<p>S3 – Leitlinie (Umfassende Angaben zur Methodik im „Report“) Suchzeitraum bis 2012</p> <p>Schema der Empfehlungsgraduierung:</p> <table border="1" data-bbox="555 927 1145 1061"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>Soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>Sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>Kann</td> </tr> </tbody> </table> <p>Medikamentöse Therapie im Stadium IV: Monochemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b, Konsensstärke 85%). • Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Dacarbazin äquivalent. (Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 85%, Empfehlung). • Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor): • Die Leitlinie empfiehlt bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchzuführen. (Empfehlungsgrad A; Level of Evidence 1b, Konsensstärke 76%). • Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 79%). <p>Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.</p>	Empfehlungsgrad			A	Starke Empfehlung	Soll	B	Empfehlung	Sollte	0	Empfehlung offen	Kann
Empfehlungsgrad													
A	Starke Empfehlung	Soll											
B	Empfehlung	Sollte											
0	Empfehlung offen	Kann											



DGHO, 2013 [14]

Melanom Leitlinie

Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.

Stadium IV mit multiplen Metastasen:

Chemotherapie:

- Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuelleren, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten.
- Weitere Remission-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt, siehe Melanom Studienergebnisse. 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 Melanoms zugelassen.
- Die Therapie im Stadium IV mit multiplen Metastasen ist palliativ. Aktuell ändert sich die Behandlungssituation durch Zulassung neuer Medikamente. Bis zum Jahr 2010 gab es keine Substanz, für die in randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt worden war. Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab und Vemurafenib wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen, andere Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen erfolgreich in Phase II und III Studien getestet. Gleichzeitig wurde mit den CKIT Mutationen eine weitere Subgruppe von Patienten für molecular-gezielte Therapie identifiziert.

	<p>Ein Therapie-Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt:</p> <pre> graph TD subgraph BRAF_Mutation [BRAF Mutation¹] B1[Vemurafenib] -- oder --> B2[Chemotherapie] B1 --> B2 B2 --> B3{NR, PD³} B3 --> B4[Vemurafenib] B3 --> B5[Chemotherapie] B4 -- oder --> B5 B4 --> B6[Ipilimumab] B5 -- oder --> B6 B5 --> B7[BSC⁴] B6 -- oder --> B7 end subgraph CKIT_Mutation [CKIT Mutation²] C1[Chemotherapie] --> C2{NR, PD³} C2 --> C3[Imatinib] C2 --> C4[Chemotherapie] C3 -- oder --> C4 C3 --> C5[Ipilimumab] C4 -- oder --> C5 C4 --> C6[BSC⁴] C5 -- oder --> C6 end subgraph Andere [andere] A1[Chemotherapie] --> A2{NR, PD³} A2 --> A3[Ipilimumab] A2 --> A4[BSC⁴] A3 -- oder --> A4 end </pre> <p>Legende:</p> <p>¹ BRAF Mutation - aktivierende Mutationen im BRAF Gen. ² CKIT Mutation - aktivierende Mutationen im CKIT Gen, am häufigsten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen. ³ NR: keine Remission, PD: progrediente Erkrankung. ⁴ BSC: Best Supportive Care.</p>
<p>Marsden, 2010 [15]</p> <p>Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma</p>	<p>Suchzeitraum: Literaturrecherche 2000 – 2010</p> <p>Metastatic disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No systemic therapy has been shown to extend survival significantly. • Dacarbazine is standard chemotherapy outside a clinical trial, although its benefits are limited, and it is ineffective in brain metastases (Level IIa, Grade C). The oral dacarbazine derivative temozolomide has greater central nervous system (CNS) penetration but has not shown significant clinical advantages over dacarbazine in two multicentre clinical trials. • Biochemotherapy (the addition of biologically active agents such as interferon-α and interleukin-2 to chemotherapy) increases response rates and toxicity but does not significantly increase overall survival. The same is true for combination chemotherapy, and so this is not recommended other than in highly selected patients in whom palliation is dependent upon maximizing response in symptomatic deposits.

<p>Garbe, 2012 [8]</p> <p>Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>Systemic Therapy of Metastatic Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • A number of agents with comparable effectiveness are available for systemic chemotherapy of advanced melanoma. Chemotherapy can lead to regression of tumours and a reduction in tumour-related symptoms. The longest-established monotherapy is dacarbazine (DTIC). • About 50 % of patients with cutaneous melanoma carry an activating BRAF V600 mutation, for which several highly selective inhibitors have been developed. Vemurafenib was shown to achieve a high rapid tumour response rate (roughly 50%) in patients carrying the V600E mutation and a substantial prolongation of progression-free and overall survival in comparison to dacarbazine (DTIC).
<p>Dummer, 2012 [5]</p> <p>Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>Treatment of systemic metastatic disease (stage IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recently new therapeutic strategies such as immunotherapy using Ipilimumab or anti-PD1 antibodies, selective BRAF inhibitors like vemurafenib and dabrafenib, c-Kit inhibitors and MAPK/ERK kinase (MEK) inhibitors have demonstrated impressive antitumor activity in clinical trials. • Ipilimumab and vemurafenib, dabrafenib and trametinib have substantially improved response rates and/or survival of the patient population included in prospective randomized trials. • If clinical trials or the approved new targeted compounds are not available, cytotoxic drugs such as dacarbazine (DTIC), temozolomide, taxanes, fotemustine, platin derivatives or others, cytokines (IFN, IL-2) or combinations may be applied. • Dacarbazine is still considered a reference drug in this situation.
<p>Dummer, 2011 [4]</p> <p>Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma</p>	<p>Keine Angaben zum Suchzeitraum oder zur Literaturrecherche (Update zur Version aus 2006)</p> <p>Systemic treatment of metastatic melanoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients should be included in well-designed clinical trials whenever possible after genetic analysis of c-kit, N-Ras and B-RAF. Unfortunately clinical trials are not available for all melanoma patients. In these cases and in B-RAF and c-kit wildtype patients, systemic treatment with Ipilimumab or monochemotherapy should be considered. • Dacarbazine (DTIC) is one of the most used substances in metastatic melanoma and is still the reference treatment in many countries.
<p>Coit, 2012 [2]</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN</p>

<p>Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma</p>	<p>consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p>
	<p>Systemic therapy options for advanced or metastatic melanoma ¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial (preferred) • Ipilimumab (category 1) ^{2,3} • Vemurafenib (category 1) ^{3,4} • Dacarbazine • Temozolomide • High-dose interleukin-2 ^{6,7} • Dacarbazine- or temozolomide-based combination chemotherapy/biochemotherapy, (including cisplatin and vinblastine with or without interleukin-2, interferon alfa) (category 2B) ⁷ • Paclitaxel (category 2B) • Paclitaxel/cisplatin (category 2B) • Paclitaxel/carboplatin (category 2B) <p>¹ Patients who progress after initial therapy may be offered subsequent therapy if they maintain a performance status of ECOG 0-2 or Karnofsky score 60.</p> <p>² Ipilimumab has the potential for significant immune-mediated complications. Participation in the risk evaluation and mitigation strategy (REMS) program and/or experience in use of the drug as well as resources to follow the patient closely are essential. Ipilimumab should be used with extreme caution, if at all, in patients with serious underlying autoimmune disorders.</p> <p>³ Reinduction with ipilimumab may be considered for select patients who experienced no significant systemic toxicity during prior ipilimumab therapy and who experience relapse after initial clinical response or progress after stable disease > 3 months.</p> <p>⁴ Vemurafenib is recommended for patients with V600 mutation of the BRAF gene documented by an FDA-approved or Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-approved facility.</p> <p>⁵ Vemurafenib has the potential for significant dermatologic complications including cutaneous squamous cell carcinoma and extreme photosensitivity. Regular dermatologic evaluation with referral to a dermatologist as clinically indicated. Patients should also be carefully monitored for the development of other adverse reactions such as joint pain and swelling.</p> <p>⁶ High-dose interleukin-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, interleukin-2 therapy may be considered (category 2B).</p> <p>⁷ Administration of multiagent regimens and high-dose interleukin-2 is complex and associated with significant toxicities. Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of regimens.</p>

Ergänzende Dokumente

<p>G-BA, 2012 [9]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p>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.“</p>
<p>IQWiG, 2012 [12]</p> <p>Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (Stand:27.04.2012)</p>	<p>„Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben: <i>best supportive care</i> (BSC)</p> <p>Als <i>best supportive care</i> wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.</p> <p>Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“</p>
<p>G-BA, 2013 [10]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet : Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.“</p> <p>(Befristung des Beschlusses: 06.09.2013)</p>
<p>IQWiG, 2012 [13]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 13.06.2012)</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p>

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library am 18.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	979
2	"melanoma":ti,ab,kw or melanomas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1747
3	metastatic* or metastas*:ti,ab,kw or advanced*:ti,ab,kw or "malignant":ti,ab,kw or unresectable*:ti,ab,kw or cutaneous*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34935
4	#1 or #2	1747
5	#3 and #4 from 2008 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	35

Cochrane Reviews [4] | Other Reviews [12] | Clinical Trials [0] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [19] | Economic Evaluations [00] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 02 Cochrane Reviews, 02 Other Reviews, 11 Technology Assessments

SR, HTAs PubMed am 18.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
#7	"Melanoma"[Mesh]	68888
#8	Melanoma[Title/Abstract]	71623
#9	Melanomas*[Title/Abstract]	13354
#10	Malignant Melanoma*[Title/Abstract]	21859
#11	Melanoma* Malignant[Title/Abstract]	27827
#13	Metastatic* melanoma*[Title/Abstract]	13792
#16	guideline melanoma	375
#17	Malignant[Title/Abstract] AND Melanoma*[Title/Abstract]	26487
#18	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #13) OR #16) OR #17	89527
#19	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR cutaneous*[Title/Abstract]	595505
#20	(#18) AND #19	31067
#21	#20 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	449
#22	(((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic* [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic* [Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz* [Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys* [Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])	106181
#23	(#20) AND #22	203
#24	(#21) OR #23	501
#25	#24 AND ("2008/03/01"[PDAT] : "2013/03/18"[PDAT])	229

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 154 von 229 Treffer

Leitlinien in PubMed am 18.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
#7	"Melanoma"[Mesh]	68888
#8	Melanoma[Title/Abstract]	71623
#9	Melanomas*[Title/Abstract]	13354
#10	Malignant Melanoma*[Title/Abstract]	21859
#11	Melanoma* Malignant[Title/Abstract]	27827
#13	Metastatic* melanoma*[Title/Abstract]	13792
#16	guideline melanoma	375
#17	Malignant[Title/Abstract] AND Melanoma*[Title/Abstract]	26487
#18	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #13) OR #16) OR #17	89527
#19	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR cutaneous*[Title/Abstract]	595505
#20	(#18) AND #19	31067
#21	guideline*	45027
#22	(#20) AND #21	68
#23	(#18) AND #19 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	35
#24	(#22) OR #23	83
#25	(#22) OR #23 AND ("2008/03/01"[PDAT] : "2013/03/18"[PDAT])	27

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 16 von 27 Treffer

Literatur

1. 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.
2. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, III, Daud A, Dilawari RA, Dimairo D, Guild V, Halpern AC, Hodi FS, Jr., Kelley MC, Khushalani NI, Kudchadkar RR, Lange JR, Lind A, Martini MC, Olszanski AJ, Pruitt SK, Ross MI, Swetter SM, Tanabe KK, Thompson JA, Trisal V, Urist MM. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10 (3): 366-400.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie, Version.1.1. AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL. Berlin (DE): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V 2013; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf, Zugriff am 07.03.2013.
4. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von MR. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141 w13320.
5. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91.
6. Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
7. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011; 16 (1): 5-24.
8. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvey J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. Eur J Cancer 2012; 48 (15): 2375-90. <http://www.sfdermato.org/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf> , Zugriff am 16.10.2012.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine 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. Berlin: G-BA, 2012
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. September 2012. Berlin: G-BA, 2012

11. Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (2): 145-56.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 27.04.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;
14. Keilholz U, Brossart P, Gerger A, Mackensen A, Peschel C, Schadendorf D, Schlaepfli M, Wörmann B, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO). Melanom: Leitlinie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>, Zugriff am 07.03.2013.
15. 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.

3. Addendum des IQWiG

Addendum vom 26.03.2014

IQWiG-Berichte – Nr. 213

Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)

Addendum

Auftrag: A14-11
Version: 1.0
Stand: 26.03.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-11

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Am Addendum beteiligte Mitarbeiter der IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Wiebke Sieben
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung	2
2.2 Informationsbeschaffung	2
2.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten	2
2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ipilimumab bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.03.2014 mit der ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-44 (Nutzenbewertung von Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet [1]) beauftragt.

Mit seinem Dossier vom 29.11.2013 legt der pU einen indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vor [2]. Dieser Vergleich wurde in der Dossierbewertung nicht betrachtet, da Vemurafenib zum Zeitpunkt der Dossierbewertung nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie war. Der G-BA hat das IQWiG nun mit der Bewertung des indirekten Vergleichs von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib beauftragt, insbesondere auch unter zusätzlicher gesonderter Betrachtung der Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

Die Bewertung wird anhand des indirekten Vergleich von Ipilimumab und Vemurafenib vorgenommen, den der pU in seinem Dossier vom 29.11.2013 präsentiert [2].

2.2 Informationsbeschaffung

Der Studienpool für die Bewertung wurde anhand folgender Quellen des pU im Dossier zusammengestellt:

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

Der pU führte für den indirekten Vergleich die laut Dossievorlagen geforderten Recherchen in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern durch. Die Informationsbeschaffung des pU ist wie bereits in der Nutzenbewertung zu Ipilimumab beschrieben nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen [1].

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde dennoch verzichtet, da bei einem Abgleich mit den Dossiers und den Dossierbewertungen zu Ipilimumab [1,2] und Vemurafenib [3,4] keine weiteren relevanten Studien identifiziert wurden.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifizierten Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab im Vergleich zu Vemurafenib bei erwachsenen, BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, abzuleiten. Dies wird im folgenden Abschnitt begründet.

2.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Da keine Studie für einen direkten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib vorliegt, sucht der pU nach Studien, die einen indirekten Vergleich ermöglichen. Als Brückenkomparator wählt der pU Dacarbazin, da laut seiner Aussage aktiv kontrollierte Studien zu Vemurafenib ausschließlich im Vergleich zu diesem Wirkstoff vorliegen.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert der pU auf der Vemurafenib-Seite eine aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich relevante Studie. Es handelt sich dabei um die BRIM-3-Studie, eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in der

Vemurafenib mit Dacarbazin verglichen wurde. In diese Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit nicht resezierbaren malignen Melanomen im Stadium IIIC oder Stadium IV und gesicherter BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Die Studienbehandlungen Vemurafenib und Dacarbazin wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der jeweiligen Beschreibung in der Fachinformation entspricht [5,6]. Eine ausführliche Charakterisierung der Studie und der eingeschlossenen Patientenpopulation ist in der Nutzenbewertung zu Vemurafenib dargestellt [7].

Auf der Ipilimumab-Seite liegen keine Studien vor, die einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin erlauben. Der pU zieht daher als aus seiner Sicht bestmögliche Evidenz auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs zu Vemurafenib einen ebenfalls indirekten Vergleich von Ipilimumab und Dacarbazin heran. Er verwendet einen nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten aus verschiedenen Studien zu Ipilimumab und einer einzelnen Studie zu Dacarbazin. Dabei handelt es sich um denselben Vergleich, den der pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin vorlegt. Eine ausführliche Beschreibung dieses Vergleichs findet sich in der Nutzenbewertung zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, A13-44 [1]).

Der pU schätzt den indirekten Vergleich von Ipilimumab mit Vemurafenib insgesamt als geeignet ein, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Aufgrund fehlender statistischer Signifikanz hinsichtlich der Endpunkte sieht er jedoch einen Zusatznutzen bzw. einen größeren oder geringeren Schaden von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib als nicht belegt an.

Abbildung 1 stellt die vom pU vorgelegte Datenlage für den indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib schematisch dar.

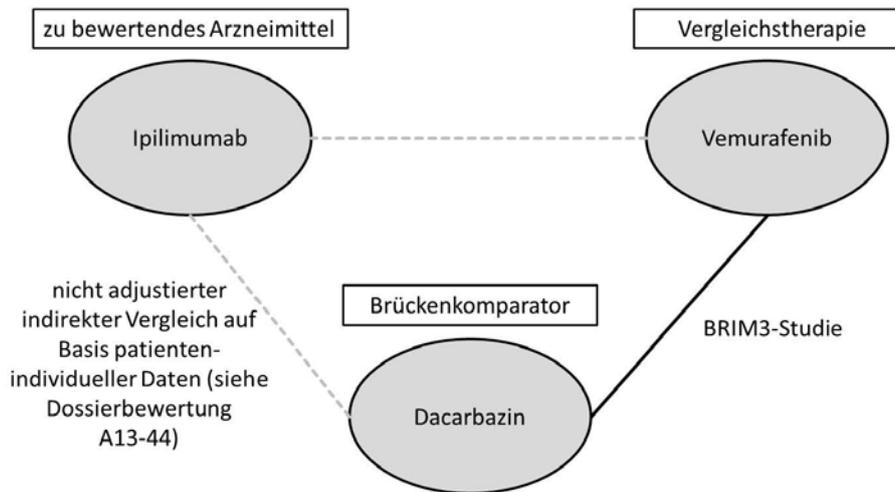


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten

Wie in der Nutzenbewertung A13-44 erläutert, ist die auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs (Ipilimumab vs. Dacarbazin) eingehende Evidenz nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin abzuleiten. Die vorgelegte Auswertung (nicht adjustierter indirekter Vergleich) ist mit zu großer Unsicherheit behaftet. Zudem ist der vom pU als „dramatisch“ bezeichnete Effekt im Gesamtüberleben aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der beobachtete Effekt ist somit nicht ausreichend groß, um ausschließen zu können, dass er allein durch systematische Verzerrung zustande kommt. Durch die fehlende Berücksichtigung weiterer bekannter Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity-Score-Analyse wird die Ergebnissicherheit weiter erniedrigt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben ist folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies gilt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (z. B. unerwünschte Ereignisse).

Der pU beschreibt die in Abbildung 1 skizzierte Datenlage im Methodenteil des Dossiers als adjustierten indirekten Vergleich. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. In einen adjustierten indirekten Vergleich muss auch auf Ipilimumab-Seite ein Effekt aus einer direkt vergleichenden Studie (Ipilimumab vs. Dacarbazin) eingehen. Dies ist für den Vergleich von Ipilimumab mit dem Brückenkompator Dacarbazin aber nicht der Fall. Da es sich dabei nicht um einen direkten Vergleich handelt sowie aufgrund der oben beschriebenen fehlenden Interpretierbarkeit des beobachteten Therapieeffekts (z. B. wegen des selektiven Ausschlusses von Patienten), kann dieser Effektschätzer auch nicht in einem nachgeschalteten indirekten Vergleich von Ipilimumab und Vemurafenib verwendet werden. Die ohnehin für Aussagen

zum Zusatznutzen zu niedrige Ergebnissicherheit wird durch die Berücksichtigung dieser Daten in einem nachfolgenden indirekten Vergleich weiter erniedrigt. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich sind daher insgesamt nicht interpretierbar und somit nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib abzuleiten. Das gilt sowohl für die Gesamtpopulation der in den Vergleich eingehenden Patienten als auch für die Patientengruppe mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Bezeichnung des indirekten Vergleichs durch den pU irreführend ist. Er schließt den Vergleich von Ipilimumab mit Dacarbazin als direkten Vergleich in den indirekten Vergleich von Ipilimumab mit Vemurafenib ein. In Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3.1 (insbesondere Abbildung 14) vermittelt er sogar den Eindruck, dass für den Endpunkt Mortalität 3 direkt vergleichende Studien zum Vergleich von Ipilimumab mit Dacarbazin in den indirekten Vergleich eingehen. Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin ist jedoch aus den oben genannten Gründen keinesfalls mit einem direkten Vergleich gleichzusetzen.

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Ipilimumab mit Vemurafenib aus den genannten Gründen nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, werden weitere Aspekte, die für die Beurteilung der Eignung des indirekten Vergleichs notwendig gewesen wären (Eignung der statistischen Methodik, Strukturqualität [z. B. Ähnlichkeit der Studien], Verzerrungspotenzial der eingegangenen Daten und Eignung für eine Aussage für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) nicht weiter kommentiert.

2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 1 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich Vemurafenib bei (BRAF-V600-Mutation-positiven) Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen dar.

Tabelle 1: Ipilimumab bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene (BRAF-V600-Mutation-positive) Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt

Aus den vom pU vorgelegten Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen (BRAF-600-Mutation-positiven Patienten) mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten)

Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014 [Zugriff: 17.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (Yervoy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.11.2013 [Zugriff: 18.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29_Modul4B_Ipilimumab.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-34 [online]. 11.12.2013 [Zugriff: 16.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 199). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 02.09.2013 [Zugriff: 18.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-374/2013-09-02_Modul4A_Vemurafenib.pdf.
5. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 28.09.2010 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 133). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

Addendum vom 16.05.2014

IQWiG-Berichte – Nr. 223

2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)

Addendum

Auftrag: A14-15
Version: 1.0
Stand: 16.05.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

2. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.05.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-15

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Am Addendum beteiligte Mitarbeiter der IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Wiebke Sieben
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Ipilimumab, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Ipilimumab, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin.....	2
2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib	4
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
3 Literatur	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2014 mit der ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen A13-44 (Nutzenbewertung von Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet) [1] und A14-11 (Addendum zum Auftrag A13-44 [Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet]) [2] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Ipilimumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 07.04.2014 weitere Daten an den G-BA übermittelt [3], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4]. Dabei handelt es sich zum einen um korrigierte und aktualisierte Analysen zum bereits im Dossier vorgelegten (nicht adjustierten indirekten) Vergleich von Ipilimumab gegenüber der Vergleichstherapie Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, die darüber hinaus um Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen ergänzt wurden. Dieser Vergleich wurde aufgrund der zu großen Ergebnisunsicherheit als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab ableiten zu können [1]. Mit der Stellungnahme hat der pU zum anderen neue Auswertungen eingereicht, mit denen aus seiner Sicht die in der Dossierbewertung benannten Kritikpunkte behoben werden können. Weiterhin legt der pU mit der Stellungnahme eine Korrektur und Aktualisierung des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiches gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten vor. Dieser Vergleich wurde ebenfalls als nicht geeignet angesehen, um einen Zusatznutzen von Ipilimumab ableiten zu können [2]. Der pU hat im Dossier keinen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib beansprucht. Aus seiner Sicht ändern sich die im Dossier getroffenen Aussagen durch die aktualisierten Auswertungen nicht.

Der G-BA hat das IQWiG nun mit der Bewertung dieser nachgereichten Auswertungen beauftragt.

Im folgenden Kapitel 2 werden die nachgereichten Auswertungen zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin (Abschnitt 2.1) sowie zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib (Abschnitt 2.2) auftragsgemäß bewertet. Anschließend wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ipilimumab unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben (Abschnitt 2.3).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der vom pU nachgereichten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin

Mit der Stellungnahme reicht der pU aktualisierte und korrigierte Auswertungen zum bereits im Dossier vorgelegten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nach. Die grundlegende Methodik des Vergleiches ist gegenüber dem Dossier unverändert. Es handelt sich dabei um einen nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten aus verschiedenen Studien zu Ipilimumab und einer einzelnen Studie zu Dacarbazin. Eine ausführliche Beschreibung dieses Vergleichs findet sich in der Nutzenbewertung zu Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, A13-44 [4]).

Wie bereits in der Dossierbewertung A13-44 ausführlich begründet, ist der vom pU vorgelegte Vergleich allein aufgrund seiner zugrunde liegenden Methodik (nicht adjustierter indirekter Vergleich) mit zu großer Unsicherheit behaftet und daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin ableiten zu können [1]). Bei solchen Vergleichen kann allenfalls bei sehr großen Effekten, bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie allein durch systematische Verzerrung zustande kommen, ein Zusatznutzen abgeleitet werden [5,6]. Dies hat der pU weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme ausreichend begründet.

Zusätzlich zu dieser grundlegenden Unsicherheit hatten sich in dem vom pU im Dossier vorgelegten Vergleich weitere Mängel ergeben, die zu einer weiteren Erhöhung der Unsicherheit geführt haben. So waren z. B. aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse die Ergebnisse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben war folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies galt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

Mit der Stellungnahme hat der pU zum einen korrigierte Auswertungen vorgelegt, da die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen auf einem nach seinen Aussagen „irrtümlich unvollständigen Datensatz“ beruhten [3]. In der ursprünglichen Auswertung wurden jeweils nur diejenigen Patienten berücksichtigt, für die zu allen berücksichtigten Störgrößen Daten vorlagen (siehe Dossierbewertung A13-44 [1]). Insgesamt wurden aufgrund dessen auf der Ipilimumab-Seite des Vergleiches ca. 40 % der Patienten nicht berücksichtigt. Durch die Korrektur lagen für einen Teil dieser Patienten nun doch Daten zu allen berücksichtigten Störfaktoren vor, sodass diese in die Auswertung eingehen konnten. Zum anderen wurden die Auswertungen um die Daten eines neuen Datenschnitts der retrospektiven Beobachtungsstudien CA184332 und CA184338 aktualisiert. Zusätzlich legt der pU mit der Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen vor.

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen adressieren ausschließlich die oben genannten zusätzlichen Mängel. Die hauptsächlich zur Unsicherheit beitragende grundlegende

Methodik des Vergleiches (nicht adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von individuellen Patientendaten) ist hingegen unverändert. Die nachgereichten Daten können die grundlegende Unsicherheit der vom pU präsentierten Auswertung nicht beheben.

Darüber hinaus sind sie jedoch auch nicht ausreichend, um die aus den zusätzlichen Mängeln resultierende Unsicherheit vollständig zu beheben. Beispielsweise wird auch in den nachgereichten Analysen auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs trotz der oben beschriebenen Aktualisierung für das Gesamtüberleben immer noch ein großer Teil der Patienten nicht berücksichtigt, während auf der Dacarbazin-Seite nahezu alle Patienten in die Auswertung eingehen. Zwar ist der Unterschied nicht mehr so deutlich wie bei den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen, trotzdem gehen auf der Ipilimumab-Seite nur 335 von 423 Patienten (79,2 %) in die Auswertung ein, während dies auf der Dacarbazin-Seite 250 von 252 (99,2 %) Patienten sind. Der Unterschied zwischen den beiden Seiten des indirekten Vergleiches beträgt damit ca. 20 Prozentpunkte. Ein solcher Unterschied führt häufig – sogar für randomisierte kontrollierte Studien – dazu, dass die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Um den Einfluss dieser fehlenden Werte zu untersuchen, legt der pU Sensitivitätsanalysen vor, in denen diese ersetzt wurden. Das angewendete Verfahren beschreibt der pU jedoch nicht, sodass das Vorgehen nicht hinreichend nachvollziehbar ist. Nach Angaben des pU sind die Voraussetzungen für die Ersetzung, dass die ersetzten Werte zufällig fehlen, also unabhängig von der tatsächlichen Beobachtung und damit unabhängig von der Prognose der Patienten sind (Missing [completely] at random). Dass diese Annahme, die zudem nicht überprüfbar ist [7], in den vorliegenden Daten erfüllt ist, ist jedoch fraglich und wird vom pU auch nicht begründet. In keiner der nachgereichten oder aktualisierten Analysen zeigt sich ein Effekt, der so groß ist, dass er nicht allein auf Verzerrung zurückzuführen sein könnte.

Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse liefert der pU mit der Stellungnahme eine Auswertung, die er als „Sensitivitätsanalyse auf Basis des Korn Modells“ bezeichnet. In der Arbeit von Korn et al. 2008 wurde ein Prognosemodell für Überlebenszeitfunktionen für Patienten mit metastasiertem Melanom erstellt [8]. Das Modell und das Vorgehen des pU sind in der Stellungnahme beschrieben [3]. Die Analyse, die der pU auf Basis des von Korn et al. 2008 entwickelten Prognosemodells vorlegt, ist grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht geeignet. Der Ansatz des pU entspricht dem eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches, d.h. dem Vergleich nicht-randomisierter Therapiearme aus unterschiedlichen Studien. Darüber hinaus liefert der pU für seinen Vergleich keine inferenzstatistischen Resultate (Hazard Ratio, Konfidenzintervalle oder p-Werte), sodass die Größe des Effektes nicht abgeschätzt werden kann.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in der Dossierbewertung A13-44 aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten festgestellte offensichtliche Verzerrung zugunsten von Ipilimumab in den nachgereichten Auswertungen nicht mehr im gleichen Maße vorliegt. Dennoch kann sie auch nach Berücksichtigung dieser Auswertungen nicht ausgeschlossen werden. Wichtiger aber noch ist, dass die nachgereichten Unterlagen die Unsicherheit, die

sich durch die zugrunde liegende Methodik ergibt, nicht adressieren. Der vom pU vorgelegte Vergleich ist somit immer noch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin nachzuweisen.

Zusammenfassend ändern die nachgereichten Daten des pU das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-44 nicht. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht belegt.

2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib

Für den Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib hat der pU im Dossier einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Dacarbazin vorgelegt. Während er für den Vergleich Vemurafenib vs. Dacarbazin eine direktvergleichende Studie (BRIM-3-Studie) einschließt, zieht er als aus seiner Sicht bestmögliche Evidenz auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs den oben (Abschnitt 2.2) beschriebenen ebenfalls indirekten aber nicht adjustierten Vergleich von Ipilimumab und Dacarbazin heran. Wie im Addendum A14-11 ausführlich begründet, ist dieser indirekte Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten [2].

Da es sich bei den mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen lediglich um eine Aktualisierung der auf der Ipilimumab-Seite des indirekten Vergleichs eingehenden Patientendaten handelt, die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleiches jedoch dieselbe ist, gelten die im Addendum A14-11 adressierten Kritikpunkte unverändert [2]. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität und unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich sind daher insgesamt nicht interpretierbar und somit nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib abzuleiten.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei (BRAF-V600-Mutation-positiven) Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, nicht belegt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend ändern die nachgereichten Daten des pU weder das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-44 zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Dacarbazin [1] noch das Ergebnis des Addendums A14-11 zum Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib [2]. Tabelle 1 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab zusammenfassend dar.

Tabelle 1: Ipilimumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene (BRAF-V600-Mutation-positive) Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben	Vemurafenib	Zusatznutzen nicht belegt

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44 [online]. 13.03.2014 [Zugriff: 17.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 209). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-44 (Ipilimumab, neues Anwendungsgebiet): Auftrag A14-11. Köln: IQWiG; 2014. (IQWiG-Berichte; Band 213).
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 209: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-44. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/91/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (Yervoy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen [, die zuvor noch keine Therapie erhalten haben]; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.11.2013 [Zugriff: 18.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-412/2013-11-29_Modul4B_Ipilimumab.pdf.
5. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
6. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
7. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
8. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 527-534.