

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.

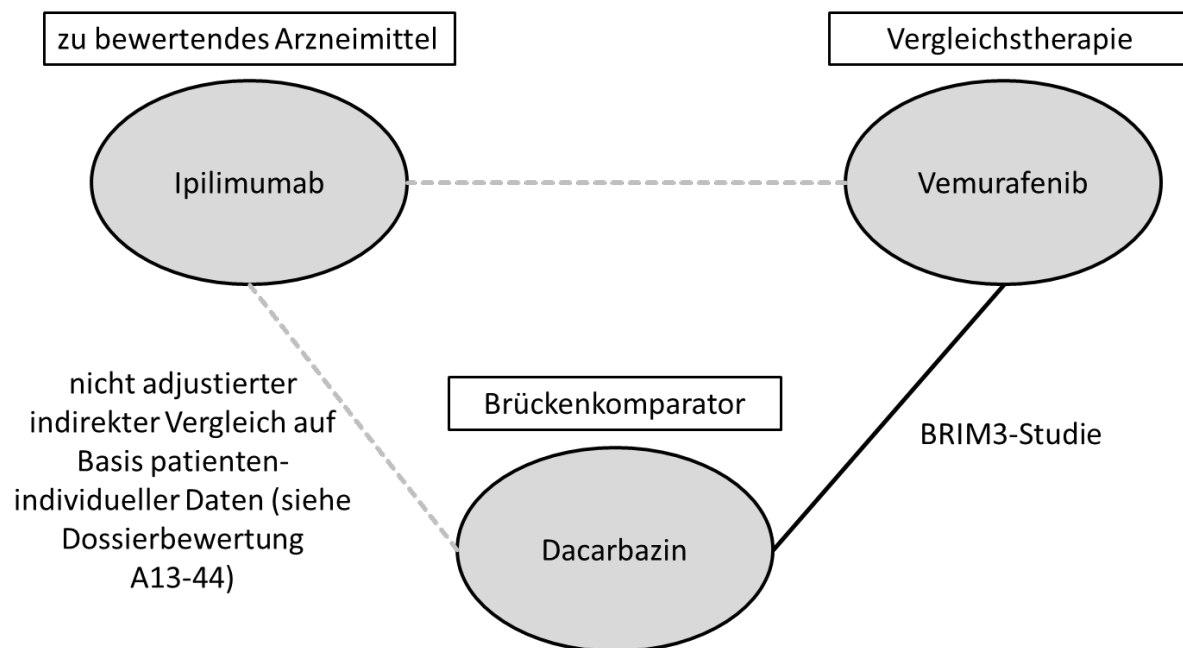


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich von Ipilimumab gegenüber Vemurafenib bei BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten

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 Brückenkomparator 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-positiv) 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.