

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Mai 2012

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Ipilimumab

IQWiG Bericht Nr. 130, veröffentlicht am 2. Mai 2012

Vorgangsnummer 2011-08-01-D-014

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Chemotherapie
 3. 2. Immuntherapie
 3. 3. Molekular-gezielte Therapie
 3. 3. 1. *BRAF* Mutation
 3. 3. 2. *CKIT* Mutation
 3. 4. Therapie-Algorithmus
4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab
 4. 1. Einfluss von Ipilimumab auf die Überlebenszeit
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Relative Gewichtung verschiedener Endpunkte
5. Externe Sachverständige
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Ipilimumab als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom ist die vierte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Mit den dort angewandten Methoden werden sowohl der Einfluss von Ipilimumab auf das

Gesamtüberleben der Patienten als auch das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse jeweils als ‚erheblich‘ eingestuft. Insgesamt kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom, die bereits zuvor eine medikamentöse Tumorthherapie erhalten haben, ‚beträchtlich‘ ist.

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

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

2. Einleitung

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

In der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom hatte es in den letzten Jahrzehnten keine großen Fortschritte gegeben. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 6-12 Monate. Die Ansprechraten auf Einzelsubstanzen der medikamentösen Tumorthherapie liegen unter 20%, das progressionsfreie Überleben bei 2-3 Monaten. Kombinationstherapien steigern die Remissionsraten, nicht aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Keine der untersuchten Substanzen hat jemals zuvor in randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt.

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

3. Stand des Wissens

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

3.1. 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 Remissions-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch in der Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Malignen Melanoms zugelassen.

3. 2. Immuntherapie

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

In der metastasierten Situation sind IFN alpha und Interleukin-2 (IL-2) wirksam. Die Remissionsraten der Einzelsubstanzen liegen bei etwa 5%, in Kombination dieser Zytokine bei bis zu 20%, in Kombination mit Chemotherapie bei über 40%. Die Chemoimmuntherapie ist mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und verlängert die Gesamtüberlebenszeit nicht. Eine Besonderheit der IL-2 Therapie liegt darin, dass die kleine Zahl von Patienten mit einer kompletten Remission eine sehr lange Überlebenszeit hat. IL-2 und IFN alpha sind in Deutschland nicht für die Therapie des fortgeschrittenen Malignen Melanoms zugelassen. In den USA hat IL-2 eine Zulassung.

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

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

3. 3. Molekular-gezielte Therapie

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

3. 3. 1. BRAF Mutation

Bei etwa 50% der Melanom-Patienten sind Mutationen im *BRAF* Onkogen nachweisbar, bei über 90% als *BRAF* V600K/E. Die am weitesten entwickelte Substanz zur gezielten Therapie ist Vemurafenib. In einer randomisierten Phase III erreichten 48% von Patienten mit *BRAF*

V600E eine Remission, verglichen mit 5% im Dacarbazin-Arm [4]. Allerdings liegt bei vielen Patienten die Remissionsdauer unter 6 Monaten. Zusätzlich wurden Zweitneoplasien in einem beträchtlichen Prozentsatz der Patienten beobachtet. Dennoch führte die Therapie mit Vemurafenib zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Vemurafenib wurde im Februar 2012 in Europa zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom und Nachweis einer *BRAF* Mutation zugelassen.

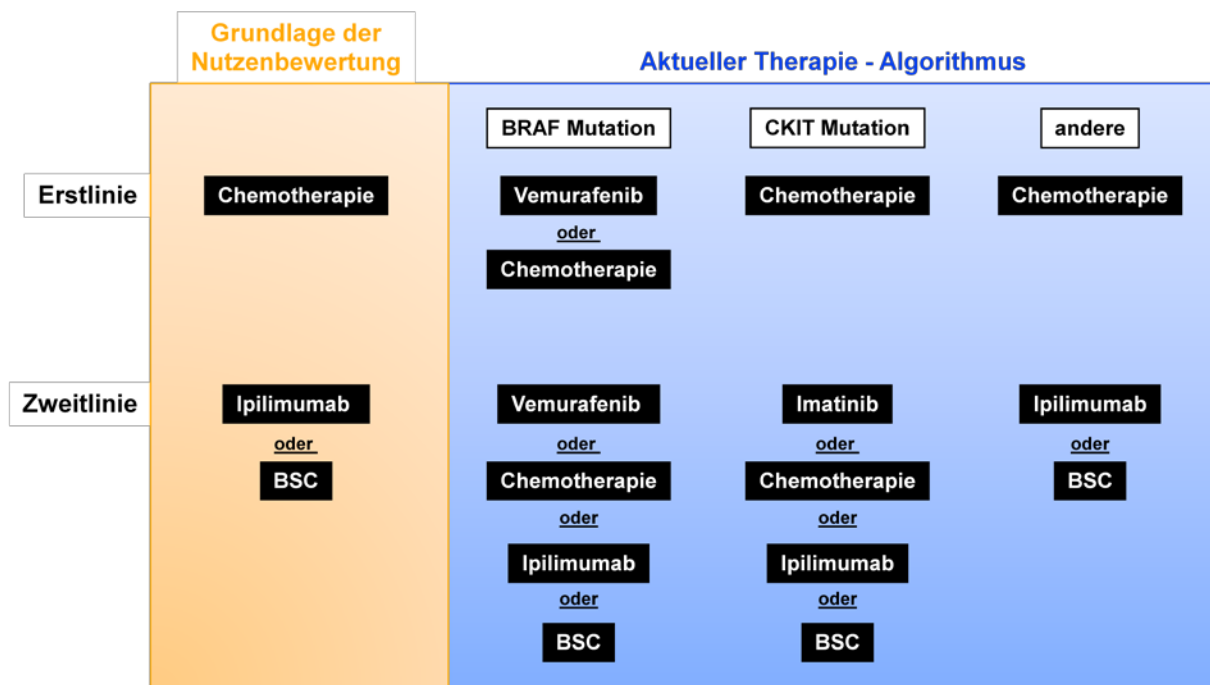
3. 3. 2. *CKIT* Mutation

CKIT Mutationen werden bei etwa 5% der Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom beobachtet, gehäuft bei Primärlokalisierung in den Schleimhäuten und den Akren. Der orale Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib wurde zuerst für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie mit *ABL/BCR* Translokation, später für Patienten mit Gastrointestinalem Stromazelltumor und *CKIT* Mutation zugelassen. Beim fortgeschrittenem Malignem Melanom und *CKIT* Mutation (vor allem L576P oder K642E) führt die Therapie mit Imatinib in Phase II Studien bei über 50% der Patienten zu einer Krankheitskontrolle [5].

3. 4. Therapie-Algorithmus

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

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



4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab

4. 1. Einfluss von Ipilimumab auf die Überlebenszeit

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

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

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

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Diese Art der Auswertung ist inhaltlich schwer nachvollziehbar. Die Daten zu Interaktionen verschiedener Substanzen mit gp100 sind nicht ausreichend geklärt. In den hier bewerteten Studien liegen die Remissionsraten (CR+PR) und die Krankheitskontrollraten (CR+PR+SD) der Ipilimumab – Monotherapie signifikant höher als in der Kombinationstherapie (jeweils $p = 0,04$). Dies wäre mit einer negativen Interaktion zwischen der Peptidvakzine und Ipilimumab, z. B. aufgrund eines Immune Escape Phänomens, vereinbar.

In einer anderen großen Phase III Studie führte die Kombination von gp100 mit hochdosiertem Interleukin-2 zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsraten und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur IL-2 Monotherapie [6]. Auch diese Daten

deuten daraufhin, dass die Interaktion von gp100 mit anderen Formen der Immuntherapie nicht ausreichend geklärt ist.

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

4. 3. Relative Gewichtung verschiedener Endpunkte

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

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

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

5. Externe Sachverständige

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

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

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage 2010; 36 – 39
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with malignant melanoma. N Engl J Med 363:711-723, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466)

3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1104621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621)
4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)
5. Flaherty KT, Sosman JA, Atkins MB: New options and new questions: how to select and sequence therapies for patients with metastatic melanoma. ASCO Educational Book: 524-530, 2012.
<http://www.asco.org/ASCOv2/Home/Education%20&%20Training/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/zds00112000524.PDF>
6. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM et al.: Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. N Engl J Med 364:2119-2127, 2011. PMID: 21631324

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



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister