

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Juni 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet, Melanom, Jugendliche ab 12 Jahren)

veröffentlicht am 15. Mai 2018

Vorgangsnummer 2018-02-15-D-350

IQWiG Bericht Nr. 626

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab (Yervoy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lütfnert

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Ipilimumab (Yervoy®) war der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, zugelassen im Jahr 2011 für die Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom. Jetzt wurde die Zulassung von Ipilimumab auf pädiatrische Patienten ab dem 12. Lebensjahr erweitert. Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das fortgeschrittene oder metastasierte Melanom ist bei Jugendlichen sehr selten. In Deutschland ist nach den Daten aus dem Register für Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie (STEP) mit weniger als 5 Patienten pro Jahr zu rechnen. Vergleichende, klinische Studien für diese Altersgruppe sind selbst im internationalen Setting nicht möglich. Klinische, biologische und Registerdaten demonstrieren, dass die metastasierten Melanome mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar sind.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist eine Phase-II-Studie an 12 Jugendlichen mit zwei verschiedenen Dosierungen von Ipilimumab (3 mg/kg bzw. 10 mg/kg).
- Diese zeigt bei geringer Fallzahl vergleichbare Daten hinsichtlich Therapienutzen (PFÜ) und Toxizität wie bei Erwachsenen.

Die Wertigkeit des Ipilimumab bei Jugendlichen ist ähnlich zu werten wie bei Erwachsenen. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (z.B. neuere PD 1 Inhibitoren, Kombinationstherapien), die aber ebenfalls nicht in dieser Altersgruppe in spezifischen Therapiestudien ausreichend validiert sind, erscheint Ipilimumab wahrscheinlich unterlegen. Die Verfügbarkeit von Ipilimumab, insbesondere auch mit Blick auf Kombinationstherapien, ist ein Gewinn in der Versorgung.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2016 werden 25.500 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 67 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Die Epidemiologie der Malignen Melanome bei Kindern und Jugendlichen ist nur unvollständig erfasst. In einer gemeinsamen Analyse des Registers für Seltene Tumoren in der Pädiatrie (STEP) und des Deutschen Melanomregisters wurden 443 Patienten, die über einen Zeitraum von 18 Jahren erfasst worden sind, analysiert. Dabei zeigt sich in Übereinstimmung mit anderen internationalen Studien, dass das Melanom in pädiatrischen Kohorten ein Tumor der Adoleszenz ist, und dass ein Hauptproblem im klinischen Management die Abgrenzung zu Melanomatösen Tumoren mit unklarem malignen Potential

darstellt. Es gibt aber auch in dieser Altersgruppe maligne Melanome mit einem metastatischen Verlauf und ungünstiger Prognose. Diese zeigen zwar klinisch andere Muster als die korrespondierenden Tumoren bei Erwachsenen, sind aber histologisch und molekulargenetisch sehr ähnlich, so dass allgemein angenommen wird, dass diese Tumoren in Analogie zu erwachsenen Patienten behandelt werden sollten.

3. Stand des Wissens

Die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom hat sich durch die Verfügbarkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren und durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation grundlegend geändert. Das erste, zugelassene Arzneimittel in der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Er wurde 2011 von der EMA für die Zweitlinientherapie, 2013 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Nivolumab war der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper, es folgte Pembrolizumab. Inzwischen werden unterschiedliche Kombinationen getestet in der metastasierten und in der adjuvanten Situation getestet.

Die Zulassungsstudien wurden an Erwachsenen durchgeführt. Tabelle 2 vergleicht die aktuell publizierten Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Ipilimumab bei pädiatrischen Patienten mit den bisher publizierten Ergebnissen randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Erwachsenen.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶
Robert, 2011 [2]	Erwachsene	Dacarbazin	Dacarbazin + Ipilimumab 10 mg/kg	502	10,3 vs 15,2 ⁷ n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3 ⁸ p < 0,001
Wolchok, 2017 [3]	Erwachsene	Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19 vs 44 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,55 p < 0,001	19,9 vs 37,6 0,65 p < 0,001	34 vs 52 ⁹
Wolchok, 2017 [3]	Erwachsene	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19 vs 58 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,43 p < 0,001	19,9 vs n.e. ¹¹ 0,55 p < 0,0001	34 vs 58 ⁹
Hodi [4]	Erwachsene	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	142	8,5 vs 55,8 p < 0,0001	3,0 vs n.e. 0,36 p < 0,0001	n.e vs n.e. ¹¹ 0,74 p = 0,26	53,6 vs 63,8 ¹⁰
Robert, 2015 [5]		Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005

Robert, 2015 [5]	Erwachsene	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036
Ascierto, 2017 [6], Dossier	Erwachsene	Ipilimumab 10 mg/kg	Ipilimumab 3 mg / kg	721	15,3 vs 12,2 n. s.	2,8 vs 2,8 n. s.	15,7 vs 11,5 0,84 p = 0,04	54,3 vs 47,6⁸
Goerger, 2017 [7]	Jugendliche		Ipilimumab 3 mg/kg	4	0	2,6	18,2	75,0⁸
Goerger, 2017 [7]	Jugendliche		Ipilimumab 10 mg/kg	8	25	2,9	n. e.	62,5⁸

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁹ ÜLR – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; ¹⁰ ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; ¹¹ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da es keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom gibt, gibt es auch keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiten sich von den Daten der Erwachsenen ab. Entsprechend ist eine Therapie nach Maßgabe des Arztes angemessen. Das bedeutet in der Erstlinientherapie:

- BRAF V600 Wildtyp Nivolumab ± Ipilimumab oder Pembrolizumab
- BRAF V600 Mutation Dabrafenib + Trametinib oder
Vemurafenib + Cobimetinib oder
Nivolumab ± Ipilimumab oder Pembrolizumab

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase-II-Studie CA184-178 [7]. Die Studie war einarmig, verwendete aber 2 verschiedene Dosierungen von Ipilimumab. Initial war eine Dosierung von 10 mg/kg KG geplant, diese wurde dann – analog dem Vorgehen bei den Erwachsenen – auf 3 mg/kg KG reduziert. Eingeschlossen wurden 12 Jugendliche. Das mittlere Alter lag bei 13,3 bzw. 14,9 Jahren.

Die Studienpopulation ist heterogen, insbesondere durch die Vortherapien. 7 Jugendliche waren systemisch vortherapiert. Leider fehlen Daten zum Nachweis von BRAF-Mutationen.

Der pU vergleicht die Daten der Zulassungsstudie mit der internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie CA184-169 bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom [6]. Ziel dieser Studie war der Dosisvergleich Ipilimumab 3 versus 10 mg/kg KG. Eingeschlossen wurden Patienten mit oder ohne systemische Vortherapie.

Zulassungs- und Vergleichsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7]

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Bei Kindern und Jugendlichen ist immer ein kurativer Ansatz zu wählen. Das erkrankungsfreie Überleben ist somit als primäres Behandlungsziel zu definieren, mit einer möglichst geringen Langzeittoxizität. Die 1-Jahres-Überlebensrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Überlebensrate nach 1 Jahr lag bei 62,5 – 75%, nach 3 Jahren bei 23 – 31%. Die Daten in der Vergleichsstudie CA184-169 bei Erwachsenen zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im höherdosierten Arm von 10 mg/kg gegenüber 3 mg/kg (Hazard Ratio 0,84; Median 4,2 Monate.) In vergleichenden Studien der PD-1 Antikörper gegenüber dem niedrigdosierten Ipilimumab zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Nivolumab bzw. Pembrolizumab, siehe Tabelle 2.

Die Daten zur Postprogressionstherapie sind im Dossier vorbildlich aufgeführt.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei den Jugendlichen zwischen 2,6 und 2,9 Monaten. Das entspricht exakt den Daten bei den Erwachsenen, sowohl in der Vergleichsstudie CA184-169 als auch in anderen Studien, in den Ipilimumab als Kontroll-Arm verwendet wurde.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten liegen zwischen 0 und 25%, im Korridor der Remissionsraten anderer Studien zu Ipilimumab beim Melanom. Die Remissionsraten sind deutlich niedriger als bei BRAF-Inhibitoren und auch niedriger als bei Einsatz von PD-1-Inhibitoren.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Symptomatik und Lebensqualität wurden bei den Jugendlichen nicht mittels validierter Fragebögen erfasst. In der Vergleichsstudie wurden die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS eingesetzt.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-4 traten in der Zulassungsstudie bei 25% der Patienten mit Ipilimumab in der Dosis von 3 mg/kg und bei 62,5% in der Dosis von 10 mg/kg auf. In der Vergleichsstudie bei Erwachsenen lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-4 bei 18% der Patienten mit Ipilimumab in der Dosis von 3 mg/kg und bei 37% in der Dosis von 10 mg/kg.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Der Evidenztransfer auf der Basis der Erwachsenenstudie CA184-169 wird abgelehnt, da diese Studie keinen Vergleich mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien enthält.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene oder metastasierte Melanom ist bei Kindern und Jugendlichen eine sehr seltene Erkrankung. Die geschätzte Zahl der in Deutschland pro Jahr zu behandelnden Patienten liegt unter 5.

Zur Erfassung der Wirksamkeit und der Sicherheit liegen Daten einer Phase II-Studie mit 12 Patienten

vor. Diese deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit bei Kindern derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar ist.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. 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)
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 377:1345-1356, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684)
4. 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)
5. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 372:2521-2532, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093)
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C et al.: Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:611-622. 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30231-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30231-0)
7. Goerger B, Bergeron C, Gore L et al.: Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. Eur J Cancer 86:358-363, 2017. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.09.032](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.032)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dominik T. Schneider, (Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Dortmund) für das Register Seltene Tumoren in der Pädiatrie (STEP) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie (GPOH) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Onkologie (GPOH)

Prof. Dr. med. Angelika Eggert
Vorstandsvorsitzende

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand