

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. April 2014

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

Ipilimumab

**veröffentlicht am 17. März 2014
Vorgangsnummer 2013-12-15-D-090
IQWiG Bericht Nr. 209**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab (Yervoy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Dosierung
 4. 3. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 3. 1. Gesamtüberleben
 4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Externe Sachverständige
7. Literatur

1. Zusammenfassung

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:

- 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.

2. Einleitung

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.

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 $BRAF^{V600}$ hat die FDA im Mai 2013 auch den oralen MEK Inhibitor Trametinib (Mekinist®) zugelassen.

Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung der neuen Medikamente beim metastasierten Melanom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Bisherige Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom

| 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 |
| Vemurafenib (Zelboraf®) | BRAF V600 positiv | 3/2014 (Neubewertung nach Fristablauf) | Dacarbazin | beträchtlich | Hinweis |
| Dabrafenib (Tafinlar®) | BRAF V600 positiv | 4/2014 | Vemurafenib (Änderung im Laufe des Verfahrens) | kein | |

3. Stand des Wissens

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.

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].

4. Dossier und Bewertung von Ipilimumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der klinischen Situation beim fortgeschrittenen Melanom wird bei nicht vorbehandelten Patienten zwischen folgenden Behandlungsoptionen entschieden:

1. $BRAF^{V600}$ positiv: Vemurafenib / Dabrafenib oder Ipilimumab
2. $BRAF^{V600}$ negativ: Ipilimumab oder Dacarbazin

Grundlage der z. Zt. offenen Entscheidungssituation bei Patienten mit $BRAF^{V600}$ 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.

Der G-BA hatte die hohe Wirksamkeit der TKI anerkannt. In der aktuell abgeschlossenen frühen Nutzenbewertung von Dabrafenib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit $BRAF^{V600}$ positivem Melanom hatte er anfänglich auch Dacarbazin als Vergleichstherapie festgesetzt, später auf Vemurafenib korrigiert und das IQWiG mit einem Nachbericht beauftragt.

4.2. Dosierung

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].

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 festgelegt.

4.3. Patienten-relevante Endpunkte

4.3.1. Gesamtüberleben

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.

Tabelle 2: Randomisierte klinische Studien zur Immuntherapie mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

| 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 |

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁷n. s. – nicht signifikant;

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.

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 *BRAF*^{V600E} Mutation.

Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb die ihm verfügbaren Daten in einer einarmigen Metaanalyse zusammengefasst und mit der Methodik eines *Head to historical Head* (H2hH) mit Dacarbazin verglichen. Dabei errechnet er für die Überlebenszeit einen HR von 0,48 (KI 0,37-0,64).

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

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.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

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.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

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.

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.

6. Externe Sachverständige

Die aktuelle Nutzenbewertung von Ipilimumab wurde vom IQWiG ohne externen Sachverständigen erstellt.

7. Literatur

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär